FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

n° 384

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

FENTON Joan, Adèle

née le 5 septembre 1932, à Neuilly sur Seine

Présentée et soutenue publiquement le : 1963

LE TEST AU TOLBUTAMIDE INTRAVEINEUX AVEC CONTROLE GLYCEMIQUE PROLONGE, DANS L'EXPLORATION DE LA GLYCOREGULATION ET DANS L'APPRECIATION DE LA SULFAMIDO-SENSIBILITE THERAPEUTIQUE CHEZ LE DIABETIQUE

Président : Mr. H. BOUR, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963 n°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

FENTON Joan, Adèle

née le 5 septembre 1932, à Neuilly sur Seine

Présentée et soutenue publiquement le :

LE TEST AU TOLBUTAMIDE INTRAVEINEUX AVEC CONTROLE GLYCEMIQUE PROLONGE, DANS L'EXPLORATION DE LA GLYCOREGULATION ET DANS L'APPRECIATION DE LA SULFAMIDO-SENSIBILITE THERAPEUTIQUE CHEZ LE DIABETIQUE

Président : Mr. H. BOUR, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

1-2-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550210_0040

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE H. BOUR

CHEF de SERVICE à L'HOTEL - DIEU,

qui a bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE P. RAMBERT

CHEF de SERVICE à L'HOPITAL DE LA PITIE

qui a bien voulu me guider dans le choix de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. QUICHAUD

que je tiens à remercier vivement de tout l'aide bienveillante qu'il m'a accordée.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE AMELINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LESOBRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARIETY

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOLLARET

MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE RAMBERT

MONSIEUR LE DOCTEUR LAFITTE

MONSIEUR LE DOCTEUR DE GRACIANSKY

INTRODUCTION

Le dépistage des troubles glycorégulateurs mineurs, témoins d'un diabète frustre ou d'une prédisposition diabétique constitutionnelle ou acquise, impose le recours à des méthodes d'exploration dynamique de la glycorégulation sensibles et fidèles.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie digestive codifiée en France par BAUDOIN, Marcel LABBE, NEPVEUX et BOULIN reste toujours la méthode de base. Elle réalise une exploration physiologique et globale de l'ensemble des mécanismes glucorégulateurs. Elle n'échappe pas cependant à de nombreuses critiques. C'est en effet une épreuve "fragile" soumise à de nombreuses influences perturbatrices : ration hydrocarbonée des jours précédents, équilibre neurovégétatif et activité physique du moment, variations de la vitesse d'absorption digestive du glucose. L'âge intervient également quoique de façon inconstante. Malgré les précautions qu'il est indispensable de prendre pour réduire les causes d'erreur, il persiste souvent un doute dans l'interprétation des courbes "anormales" non franchement diabétiques chez des sujets par ailleurs normoglycémiques, sans antécédents héréditaires ou signes de diabète.

Il est conseillé à juste raison de répéter ou de sensibiliser l'épreuve par la cortisone (CONN). Ces procédés sont intéressants, mais n'emportent pas toujours la conviction; la reproductibilité de l'épreuve simple est loin d'être constante, et la sensibilité cortisonique des sujets

normaux aussi bien que des diabétiques peut varier de façon importante d'un individu à l'autre.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée intraveineuse ne semble pas devoir supplanter l'épreuve orale en pratique courante, sauf indications spéciales destinées à éliminer le facteur digestif. Bien que plus rigoureuse dans son exécution et dans son interprétation ouverte aux formules mathématiques, elle est moins physiologique et ne parvient pas à distinguer de façon formelle l'état diabétique léger de l'état normal.

Seule l'épreuve du temps sous contrôle répété et régulier de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os apparaissait jusqu'ici comme déterminante pour confirmer ou infirmer l'existence d'une prédisposition diabétique ou d'un état diabétique frustre.

Cette méthode conduit à retenir à priori comme diabétiques latents ou probables I5 fois plus d'individus qu'il n'y a de diabétiques évidents dans la population générale (35) alors que seulement 20 à 30 °/° d'entre eux développeront un diabète ou une hyperglycémie à jeûn au cours des 5 à 30 années suivantes (3I,37).

Le recours à une méthode d'appoint destinée à contrôler les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os par un procédé différent de la charge en glucose apparait donc séduisant.

L'épreuve au tolbutamide intraveineuse d'UNGER et MADISON (I958) (36) a été présentée par ses promoteurs comme pouvant remplir cet office. Elle fait intervenir l'action rapide d'un sulfamide hypoglycémiant sur la glycémie par l'intermédiaire d'une insulino-libération (5, 6, I0, II, I4, I6, 2I, 22, 23, 24, 25, 29, 33, 34), (et peut-être d'une insulinosecrétion) pancréatique, et plus accessoirement d'une potentialisation des effets de l'insuline sur le foie (5, II, I6, 24). Elle explore ainsi de façon sélective la capacité secrétoire insulinique du pancréas, dont l'altération quantitative ou sinon qualitative réactionnelle, est un dénominateur commun à tous les états diabétiques qu'ils soient à l'origine pancréatiques ou non.

Cette méthode a été primitivement standardisée pour être conduite sur

I heure avec un contrôle glycémique les 20èmes, 30èmes, 40èmes et 60èmes minutes. L'interprétation comparative d'une courbe à l'autre est facilitée par l'expression des valeurs glycémiques en pourcentage de la valeur initiale ou encore, ce qui revient au même, en pourcentage de réduction par rapport à cette valeur initiale.* Ceci offre l'indiscutable avantage de n'avoir plus à tenir compte de la technique utilisée pour le dosage de la glycémie ni même du mode de prélèvement, capillaire ou veineux.

Sous l'effet de l'injection rapide (2 minutes) d'un gramme de tolbutamide, UNGER et MADISON obtiennent chez I00 sujets normaux, une chute rapide de la glycémie, maxima vers la 30ème minute (- 49°/° ± I4,8) suivie immédiatement d'une remontée (- 28°/° ± I2,I à la 60ème minute); chez 79 diabétiques la chute est beaucoup plus lente et se poursuit à l'arrêt de l'épreuve. Ces auteurs ont fixé statistiquement la ligne de démarcation entre les réponses normales et diabétiques d'après le pourcentage de réduction de la glycémie à la 30ème minute: $\geqslant$ - 23 °/° chez le sujet normal, $<$ - 23 °/° chez le diabétique.

L'utilisation de cette épreuve par d'autres auteurs a fait l'objet de diverses appréciations.

KAPLAN (20) dont l'expérience porte sur 456 sujets, lui reconnait une place de choix dans l'exploration de la glycorégulation. Il a vérifié son excellente reproductibilité et lui accorde une valeur quasi spécifique pour déterminer devant une épreuve d'hyperglycémie provoquée per os anormale si le sujet normoglycémique est diabétique ou non. Il rapproche le tiers des réponses normales qu'il observe dans ces cas, aux 25°/° de sujets dont l'épreuve d'hyperglycémie anormale se régularise au bout de 5 à I0 ans d'observation. BERKOWITZ (3), dans le domaine un peu particulier du cancer du pancréas, donne à l'épreuve au tolbutamide une grande valeur diagnostique supérieure à celle de lépreuve glucosée.

FAJANS et CONN (9) contestent cependant la fidélité de l'épreuve; ils trouvent 35°/° de réponses normales au cours de diabètes légers. Cette défaillance pourrait résulter de l'infidélité des critères choisis par

* Mode d'expression utilisé dans notre étude.

UNGER et MADISON. ZAROWITZ et EIS (39), HABICHT et CONSTAM (I3) accordent surtout de l'importance au délai de la chute glycémique maxima et à l'apparition ou non d'une contre régulation après la 40ème minute; l'absence ou le retard du rebond caractériseraient l'état diabétique plus sûrement que l'insuffisance de la chute à la 30ème minute.

La nécessité de prolonger l'épreuve sur au moins, ou plus de deux heures, est soulignée par GUINET (I2), TOURNIAIRE et LEVRAT qui se contentent d'interpréter la courbe sur trois valeurs de la glycémie : 0h, 30 minutes et 2 heures.

POTE et POUCHER (30) trouvent un manque de corrélation entre l'épreuve au tolbutamide, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os et l'épreuve glucose-cortisone de CONN chez I75 sujets soumis aux trois épreuves.

L utilisation du test au tolbutamide intraveineux dans l'appréciation anticipée de la sulfamido-sensibilité thérapeutique au cours du diabète, n'a pas donné de résultats concluants à KALLAL (I9).

L'administration préalable d'hexadécadrol (BARROS-BARRETO et RECANT) (I) ou l'injection intraveineuse couplée de tolbutamide-glucose (BASTENIE et CONARD (2) malgré leur intérêt théorique, n'ont pas une portée pratique suffisante pour supplanter la simple épreuve.

De nombreuses incertitudes planent encore sur la place qui revient à l'épreuve au tolbutamide intraveineux dans l'exploration de la glycorégulation et dans l'appréciation de la sulfamido-sensibilité thérapeutique chez le diabétique.

Nous nous sommes efforcés de les résoudre dans cette étude en pratiquant cette épreuve prolongée sur 3 heures chez II3 sujets bien sélectionnés sur le plan clinique, en comparant ces résultats avec ceux de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale et en essayant de définir de façon la plus rigoureuse et la plus pratique possible, ses critères de normalité et d'anormalité.

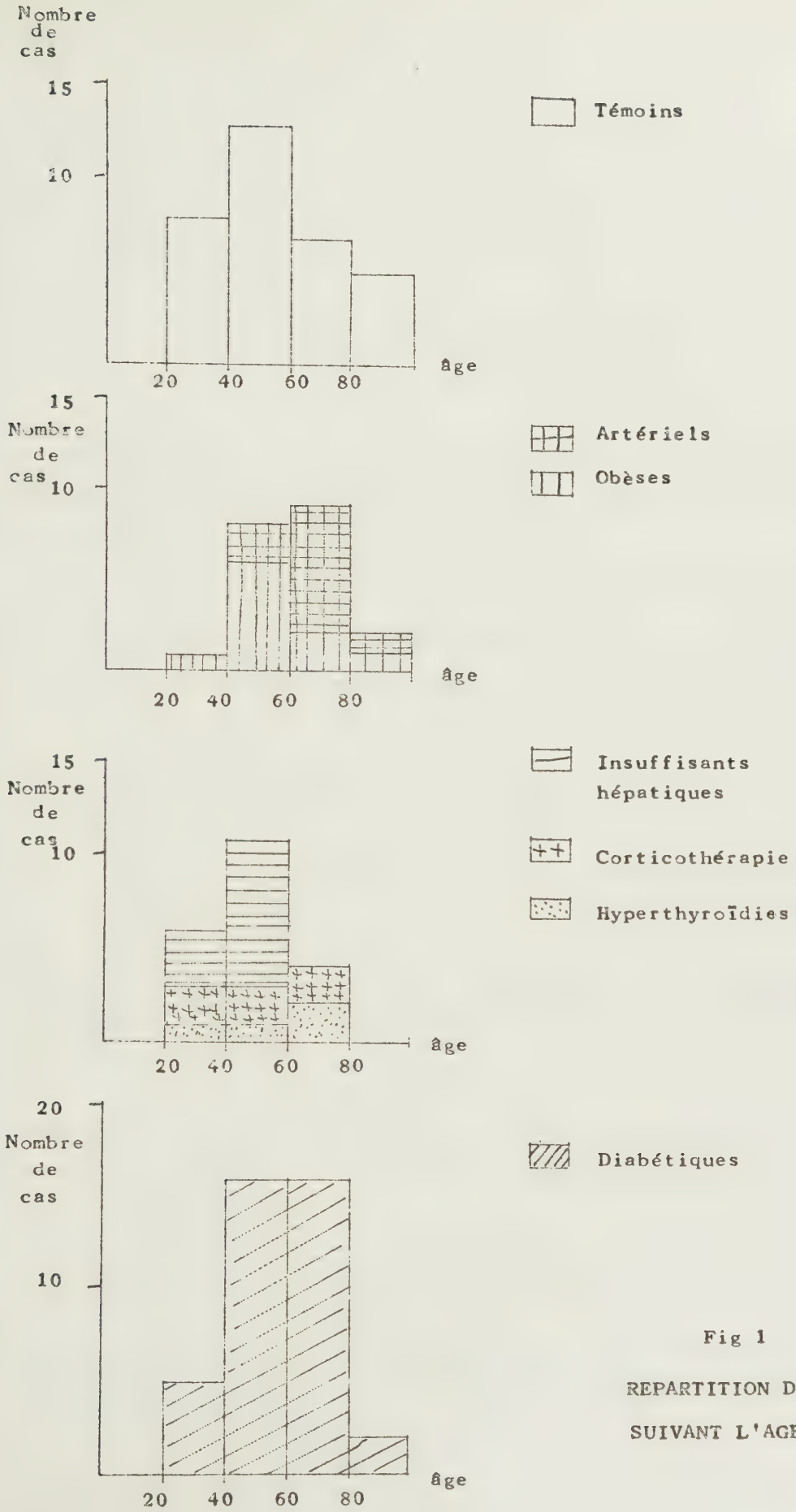

Fig 1

REPARTITION DES SUJETS SUIVANT L'AGE.

MATERIEL D'ETUDE

Notre étude a porté sur II3 sujets, 35 hommes et 78 femmes, d'un âge moyen de 56 ans $^{+}$I3 : la plupart (I05 sujets) étaient des patients hospitalisés.

Ces sujets ont été sélectionnés cliniquement en 7 groupes : (Fig 1)

1°- Un groupe témoin de 33 individus, I3 hommes et 20 femmes, d'un âge moyen de 54 ans, normoglycémiques à jeûn (glycémie moyenne 0,99 $\pm$ 0,09), non obèses (poids $<$ à I20°/° par rapport au poids idéal déterminé d'après la formule de LORENTZ: $P = T - I00 - \frac{T - I50}{4}$), indemnes d'antécédents héréditaires diabétiques connus, et, pour les femmes, d'antécédents obstétricaux avec gros enfants à la naissance, n'ayant jamais présenté de glycosurie, et ne souffrant d'aucune maladie artérielle, hépatique ou endocrinienne cliniquement décelable.

2°- Un groupe de I0 sujets atteints d'affections artérielles athéroscléreuses, 1 homme et 9 femmes, d'un âge moyen de 69 ans $\pm$ 8 , 2 hypertensions artérielles systoliques avec induration des artères superficielles et "grosse" aorte thoracique calcifiée, 5 accidents hémiplégiques récents ou anciens, 3 insuffisances coronariennes chroniques avec infarctus du myocarde ont I associée à une artérite des membres inférieurs.

3°- Un groupe de I0 sujets obèses 2 hommes et 8 femmes, d'un âge moyen de 56 ans $\pm$ I3 d'un poids supérieur de 20°/° au poids idéal.

4°- Un groupe de II sujets atteints de cirrhose hépatique avec insuffisance hépatique plus ou moins sévère, 2 hommes et 9 femmes, d'un

âge moyen de 47 ans ± 6.

5° - Un groupe de 6 sujets soumis à une corticothérapie prolongée, 2 hommes et 4 femmes, d'un âge moyen de 52 ans ± I2. Tous recevaient de la delta cortisone, 20 à 30 mgr par jour, depuis une période de 8 jours au minimum. Cette corticothérapie avait été instituée pour un rhumatisme articulaire aigu (2 cas) une cirrhose hépatique éthylique décompensée (1 cas) une polyarthrite chronique évolutive (1 cas), une bronchopneumopathie chronique (1 cas).

6° - Un groupe de 4 hyperthyroïdies, 2 hommes et 2 femmes, d'un âge moyen de 56 ans ± 11 étudiées avant tout traitement antithyroïdien.

7° - Un groupe de 39 sujets diabétiques, I3 hommes et 26 femmes d'un âge moyen de 58 ans ± I3.

a)34 patients présentaient un diabète cliniquement EVIDENT dont 2 diabètes pancréatiques, 1 diabète hémochromatosique et 1 diabète avec hyperthyroïdie; 11 d'entre eux étaient traités par l'insuline (doses moyennes : 49 unités) 6 par les sulfamides hypoglycémiants, 1 par l'association sulfamides-biguanidines et I6 par le régime seul.

Une classification thérapeutique de ces 34 diabètiques a été établie suivant que leur diabète pouvait être contrôlé de façon efficace, c'est-à-dire en entraînant une disparition complète de la glycosurie et le maintien d'une glycémie à jeûn au dessous de I,50°/° par la sulfamidothérapie seule ou non.

- Dans ces conditions I4 sujets étaient "non sulfamido équilibrables" dont 7 présentaient un diabète consomptif et acidocétosique imposant d'emblée l'insulinothérapie; ils n'ont pu être équilibrés de façon satisfaisante par la sulfamidothérapie isolée obligeant à recourir dans 11 cas à l'insuline et dans 3 cas à l'association sulfamides-biguanides.
- I9 sujets étaient "sulfamido équilibrables" : I3 cas étaient efficacement contrôlés par les sulfamides, 6 cas, équilibrés par le régime hypoglucidique seul, méritent également d'être rangés dans ce cadre.
- I sujet était jugé "inclassable". Il s'agit d'un diabète gras de

la cinquantaine, d'intensité légère, de type insulino-indépendant, qu'il a été impossible d'équilibrer par les hypoglycémiants de synthèse en raison d'une indiscipline diététique notoire.

b) 5 patients présentaient un diabète infraclinique avec glycémie à jeûn normale. La coexistence d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée de type diabétique et d'antécédants familiaux diabétiques très chargés ne laissait aucun doute sur l'authenticité du diabète. De plus, il existait chez un patient un diabète rénal, et chez un autre une artérite sévère des membres inférieurs ainsi qu'une neuropathie périphérique récente; chez un troisième, le diabète s'extériorisa cliniquement à l'occasion d'une corticothérapie.

METHODES

Une épreuve au tolbutamide intraveineux a été effectuée chez II3 sujets complétée par une épreuve d'hyperglycémie provoquée per os chez 42 d'entre eux.

a) L'épreuve au tolbutamide intraveineux (ETIV)

Précautions préliminaires :

- Régime alimentaire des jours précédents riche en glucides : 350 gr environ chez les non diabétiques et 200 gr chez les diabétiques cliniquement évidents.
- Respect d'un intervalle d'au moins un mois chez les artériels hospitalisés pour un accident vasculaire aigu récent.
- Suppression 48 h auparavent au moins de toute sulfamidothérapie chez les diabétiques; suppression de l'insuline retard pendant le même temps chez les sujets insulinés avec passage transitoire à l'insuline ordinaire triquotidienne.

Tehnique :

- Injection intraveineuse sur 1 à 2 minutes d'un gr. de tolbutamide * dilué dans 20 ml de solvant (RASTINON-DOLIPOL)

Nous n'avons jamais observé dans ces conditions les incidents locaux d'intolérance veineuse signalés par divers auteurs.

- Prélèvement de sang veineux à 0h30 minutes, 1H, 1H30, 2h, 2h30 et 3h * *

* Nous tenons à remercier les laboratoires SOMEDIA qui nous ont aimablement procuré le produit.

* * Nous n'avons pas mentionné dans l'expression de nos résultats les valeurs des glycémies correspondant à 1h30 et 2h30, car nous avons pu juger rétrospectivement que ces valeurs ne modifiaient pas l'interprétation des courbes, et peuvent-être considérées comme inutiles.

- dosage de la glycémie au "Technicon analyseur" (valeurs normales 1 gr 0/00 ± 0,I0).
- Interprétation des résultats sur 3 critères :

1º Le délai d'apparition de la chute maxima de la glycémie.

2º Le pourcentage de réduction de la glycémie à la 30ème minute.

3º Le pourcentage de remontée de la glycémie à la 3ème heure lorsque la chute maxima apparaît dans les délais normaux (30 minutes - 1 heure).

b) L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (EHP)

Cette épreuve a été conduite suivant la technique classique avec 50 gr de glucose et des prélèvements de sang veineux à 0h 30 minutes, 1h, 1h30, 2h et 3h pour le dosage de la glycémie.

Nous avons adopté les critères proposés par JUSTIN-BESANCON et Coll (I8) pour interpréter nos résultats.

1º Glycémie de la 2ème heure : à $\leq$ 1,20 gr 0/00 réponse normale; $>$ 1,20 0/00 réponse anormale.

2º Hauteur de la flèche glycémique lorsque la glycémie à la 2ème h est $>$ I,20 0/00 : $\geq$ 2 gr 0/00 réponse diabétique certaine; entre I,60 et 2 gr 0/00 réponse paradiabétique ou diabétique probable.

RESULTATS

I - GROUPE TEMOIN.

a) L'ensemble des 33 épreuves témoins donne une réponse hypoglycémique caractérisée par une réduction moyenne maxima de 38°/° à la 30ème minute, correspondant à une valeur de 0,56 gr 0/00, suivie d'une remontée immédiate et progressive qui reste inférieure de I5°/° à la valeur initiale à la 3ème heure.(tabl.I; fig. 2).

De notables différences apparaissent suivant l'âge : la chute glycémique est d'autant moins profonde et la contre régulation d'autant moins prononcée que le sujet est plus âgé; de plus, le délai de chute maxima est retardé, situé à la Ière heure après 60 ans (tabl. I a : fig. 3).

TABLEAU Ia

SUJETS TEMOINS SUIVANT L'AGE

	Nombre de cas	Age moyen	Glycémie à jeun gr°/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie en°/° 30'	Ih	2h	3h
DE 2I A 40 ANS	8	3I	0,95 ± 0,06	0,50 ± 0,08	46 ± I0	29 ± 7	20 ± 7	I2 ± 8
DE 4I A 60 ANS	I3	49	I,02 ± 0,I4	0,56 ± 0,I3	39 ± I6	35 ± II	20 ± 6	I4 ± 6
PLUS DE 6I ANS	I2	76	I,0I ± 0,09	0,59 ± 0,08	3I ± I5	34 ± 9	26 ± I0	I7 ±I0

b) L'analyse des courbes entraîne deux constatations:

I° Il existe une grande variété de réponses lorsqu'on tient compte dans leur interprétation des 3 critères préalablement cités. On peut en distinguer 5 types (fig 4 tabl. Ib).

- 85°/° des épreuves, soit 28 sur 33, correspondent aux deux premiers types. Ils se caractérisent par une chute constamment supérieure à 20°/° à la 30ème minute et par une remontée de l'ordre de 30°/° à la 30ème heure, toujours supérieure à I0°/°. Ils ne diffèrent que par le délai de la chute maxima : 30 minutes pour le type I (I9 cas), I heure pour le type II (9 cas).

- 6,06°/° des cas, soit 2 sur 33, s'écartent des types précédents

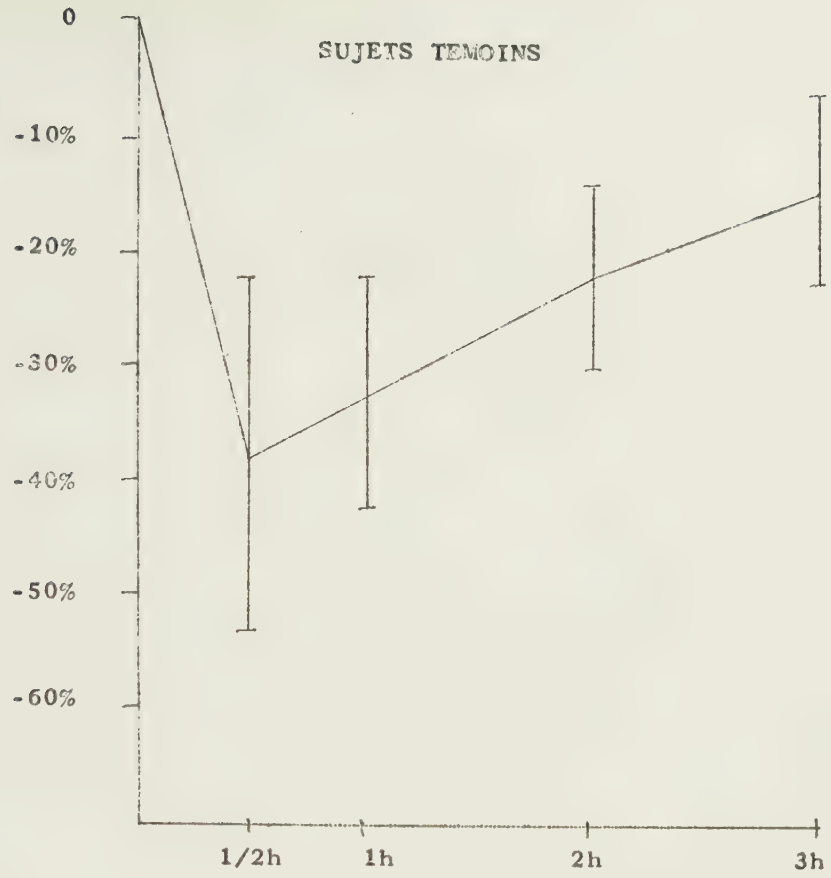

Fig 2

Courbe moyenne

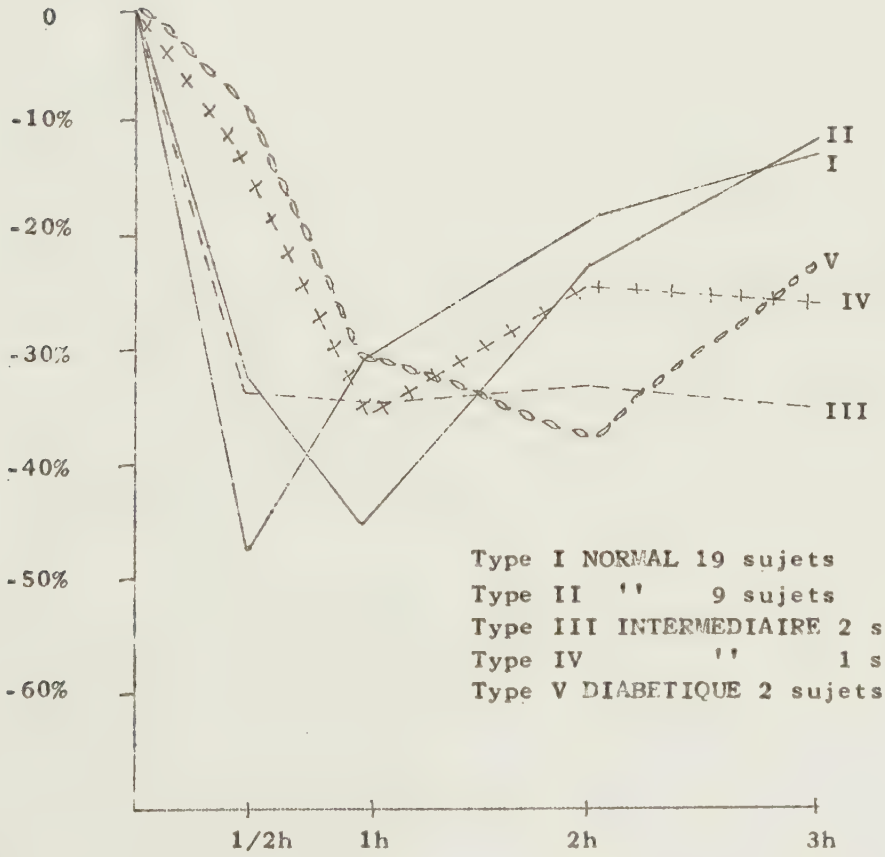

Fig 4

Courbe moyenne des 5 types de réponse

SUJETS TEMOINS

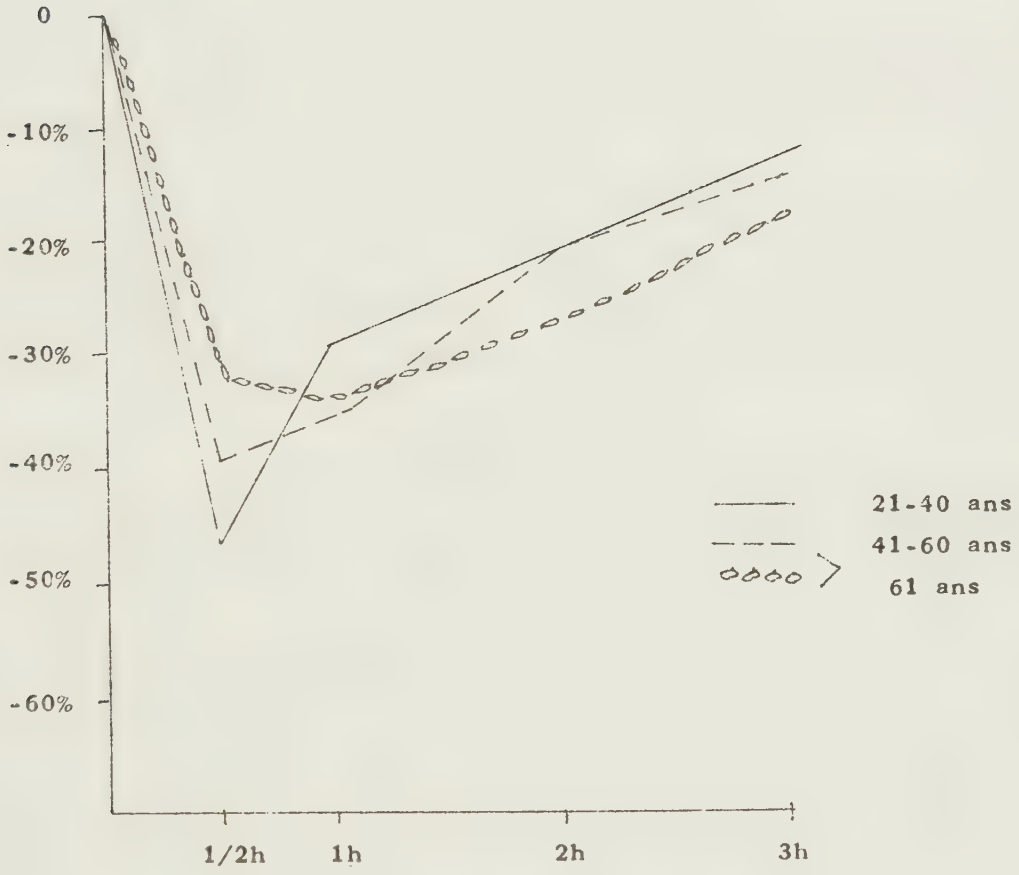

Fig 3

Courbes moyennes suivant l'âge.

par une seule anomalie : l'insuffisance de la remontée glycémique qui reste inférieure à I0°/° la 3ème heure. La contre régulation apparaît en temps voulu mais reste insuffisante ou se trouve secondairement inhibée.

- 3,03°/° des cas, soit I sur 33, se distingue par une chute inférieure à 20°/° la 30ème minute et par une remontée glycémique insuffisante la 3ème heure. La chute maxima survient néanmoins la Ière heure.

- 6,6°/° des cas, soit 2 sur 33, se caractérisent par un retard de la chute maxima qui apparait au delà de la Ière heure avec une chute inférieure à 20°/° la 30ème minute et une contre régulation absante ou tardive.

Seuls les types I et II méritent d'être considérés comme des réponses "normales". Le type V correspond à une réponse "diabétique" franche. Quant aux types III et IV leur interprétation impose des réserves : nous les classerons "réponses intermédiaires".

T A B L E A U I b

SUJETS TEMOINS SUIVANT LE TYPE DE REPONSE

	Nombre de cas	Age moyen	Glycémie à jeun gr°/°°	Glycémie minima gr °/°°	Chute de la glycémie en °/° 30'	Ih	2h	3h	Remontée à la 3°h en°/°
TYPE I	I9	5I	0,98	0,56	47	30	I9	I3	34
TYPE II	9	52	I	0,58	32	45	23	I2	33
TYPE III	2	60	I,04	0,63	33	34	33	35	0
TYPE IV	I	82	I,08	0,70	I3	35	24	26	9
TYPE V	2	79	I,03	0,62	8	30	38	23	I5

2°L'augmentation des réponses anormales avec l'âge est tout à fait nette dans notre série témoin. L'influence de l'âge se manifeste déjà de façon sensible sur la fréquence des réponses de type II par rapport au type I à partir de 40 ans; le type II semble correspondre au type "normal âgé" non opposable cependant à un type I "normal jeune" car ce dernier s'observe encore avec une certaine fréquence après 60 ans. L'âge intervient de façon encore plus évidente sur l'incidence des réponses anormales qui s'observent toutes après 40 ans et en particulier après 60 ans (tabl. I c).

TABLEAU Ic

	Nombre de cas	2I - 40 ans	4I - 60 ans	>6I ans
Réponses normales type I	I9	7	6	6
Réponses normales type II	9	I	6	2
Réponses intermédiaires	3	0	I	2
Réponses diabétiques	2	0	0	2

c) La confrontation entre l'ETIV et l'EHP a été possible chez I4 sujets; 7 d'entre eux étaient âgés de 30 à 5I ans, et les 7 autres âgés de plus de 52 ans.

- Une correspondance parfaite des réponses normales était observée dans 9 cas. Les 7 sujets âgés de moins de 5I ans étaient tous compris dans ce groupe.
- Dans les 5 autres cas, l'EHP anormale, 4 fois de type paradiabétique et I fois de type diabétique, correspondait 4 fois à une ETIV normale de type I et dans un cas seulement à une ETIV anormale de type diabétique. Tous ces sujets étaient âgés de plus de 50 ans.

On observe ainsi dans ce groupe témoin de I4 sujets, 93°/° de sujets qualifiés normaux par l'ETIV contre seulement 65°/° d'après l'EHP. L'influence de l'âge sur les réponses anormales des deux épreuves apparaît également ici.

II - Groupe "artériel".

a) L'ensemble des réponses à l'ETIV chez nos I0 sujets dont la glycémie moyenne à jeûn est de I,I6 sans signes cliniques de diabète donne une courbe moyenne à la limite de la normale avec une réduction maxima de la glycémie de l'ordre de 30°/° à la Ière heure correspondant à une valeur de 0,78 gr 0/00. (tabl. II; fig.5).

b) L'analyse des résultats montre une proportion de réponses anormales chez ces sujets âgés (âge moyen 69 ans) supérieure au groupe témoin du même âge (fig. 6 Tabl. II bis).

- 4 sujets ont une réponse "normale" 3 fois de type II et une fois

T A B L E A U I

SUJETS TEMOINS

NOMS	AGE	Glycémie à jeun gr °/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie en°/° * 30'	Ih	2h	3h	Remontée à la 3°h ** en °/°	Interprétation ***
I. Mme Sp.	27	0,92	0,60	30	35	22	6	29	N II
2. M. Pa.	29	0,97	0,46	5	38	30	I3	40	N I
3. Mme He.	30	0,94	0,40	57	36	28	24	33	N I
4. M. No.	30	0,94	0,60	36	I3	I5	4	32	N I
5. Mme Tho.	3I	0,94	0,42	55	30	I5	I9	36	N I
6. Mme Bou.	35	0,92	0,6I	34	28	I5	9	25	N I
7. Mme Le.	35	0,86	0,44	49	30	I6	7	42	N I
8. M. Br.	36	I,08	0,50	54	26	I7	I3	4I	N I
9. M. Ca.	4I	I,I0	0,62	3I	44	24	I5	29	N II
I0. M. Le.	42	0,80	0,60	20	25	I2	5	20	N II
II. M. Or.	47	0,80	0,44	45	25	20	I0	35	N I
I2. Mme Ga.	48	I,I5	0,50	56	46	30	27	29	N I
I3. Mme Ath.	48	0,96	0,60	37	27	33	3I	6	I III
I4. M. Br.	49	0,88	0,69	2I	22	I3	9	I3	N II
I5. Mme Co.	49	I,I0	0,66	40	33	I3			N I
I6. M. De.	50	I,06	0,66	47	34	I7	I3	34	N I
I7. M. Del.	5I	I,04	0,68	3I	35	2I	I7	I8	N II
I8. Mme EN.	53	I,28	0,53	30	59				N II
I9. M. Ve.	53	I,I0	0,60	45	36	25	20	25	N I
20. Mme Re.	54	0,92	0,25	79	28	2I	22	57	N I
2I. M. Pr.	59	I,02	0,54	24	5I	3I	I8	33	N II
22. M. Le.	62	I,04	0,65	37	I7	I5	I2	25	N I
23. Mme La.	63	0,96	0,42	56	32	I7	4	52	N I
24. Mme Gui.	70	0,92	0,57	37	29	I7	II	26	N I
25. Mme Cl.	72	I,I2	0,66	29	4I	34	39	2	I III
26. M. Br.	75	I,04	0,50	27	52	33	I3	39	N II
27. Mme Vin.	77	I,I6	0,63	5	3I	46	34	I2	D
28. Mme Fr.	78	I	0,60	40	28	I0	9	3I	N I
29. Mme Pr.	8I	0,90	0,62	II	29	3I	I3	I8	D
30. Mme De.	82	I,08	0,70	I3	35	24	26	9	I IV
3I. Mme Del.	82	0,96	0,53	42	45	27	I9	26	N II
32. Mme Ren.	84	0,92	0,52	43	43	24	I0	33	N I
33. Mme Del.	90	I,08	0,70	37	27	20	I5	22	N I
Moyenne	52	0,99	0,56	38	33	22	I5	23	
σ		± 0,09	±0,09	±I5	±I0	±8	±8	±I4	

* par rapport à la valeur initiale

** °/° de la valeur initiale par rapport à la chute maxima

*** N = normal (type I ou II), I : intermédiaire (type III ou IV); D = diabétique.

TABLEAU II

SUJETS ARTERIELS

NOMS	AGE	Glycémie à jeûn gr °/°°	Glycémie minima gr °/°°	Chute de la glycémie en°/° * 30'	Ih	2h	3h	Interprétation
I.Mme Deb...	72	0,90	0,48	44	47	24	24	N
2.Mme Bri...	86	0,96	0,52	35	46	23	I2	N
3.Mme Bon...	79	I,04	0,78	6	25	8		I
4.Mme Pot...	62	0,97	0,66	5	32	I6	7	I
5.Mme Dev...	68	I,24	0,76	I6	39	23	20	I
6.Mme Sch...	68	I,24	0,70	I8	27	44	34	D
7.Mme Cel...	58	I,I5	0,68	30	4I	27		N
8.Mme Ors...	75	I,48	I,I2	8	I5	22	24	D
9.Mme Cro...	77	I,44	I,38	0	I	5		D
IO.M. Lan...	55	0,94	0,58	39	28	28	24	N
Moyenne	69	I,I6 ± 0,2I	0,78 ± 0,29	20 ± I5	30 ± I5	22 ± II	20 ± 9	

* par rapport à la valeur initiale.

SUJETS ARTERIELS

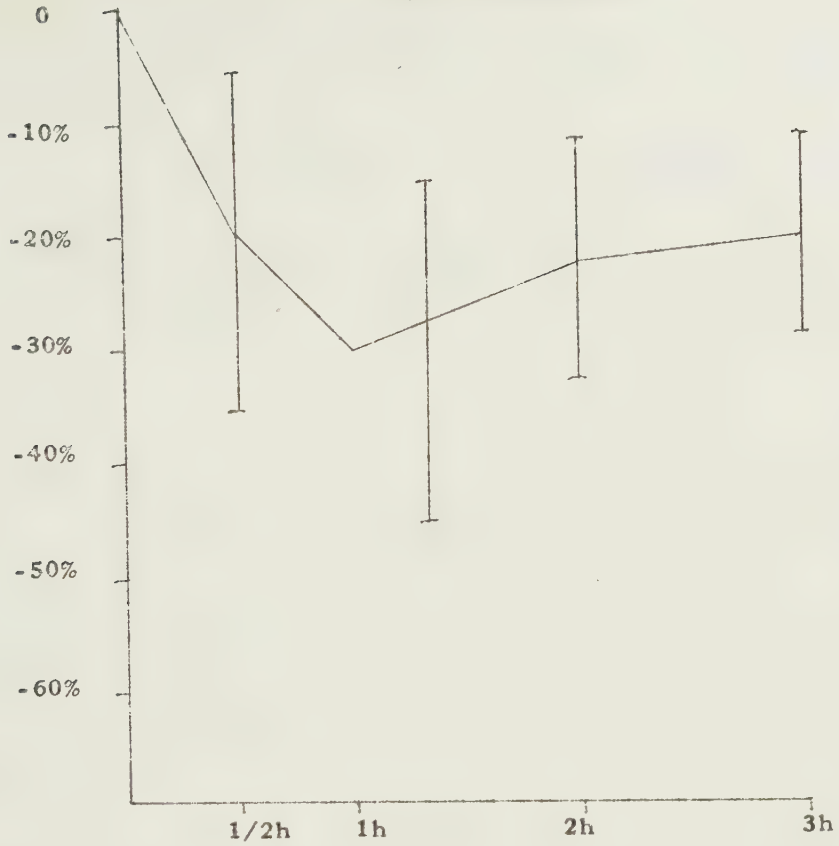

Fig 5

Courbe moyenne

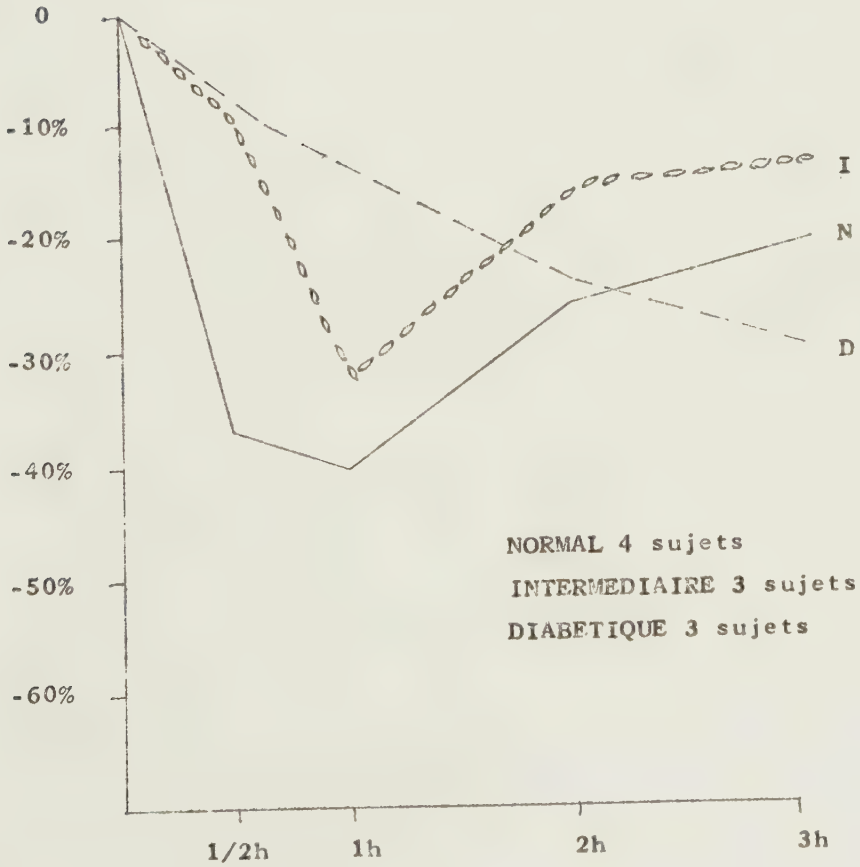

Fig 6

Courbe moyenne des différents types de réponses

de type I. Leur âge moyen est de 67 ans.

- 3 sujets d'un âge moyen de 69 ans ont une réponse "intermédiaire" de type IV.

- 3 sujets présentent une réponse diabétique. Leur âge moyen est de 73 ans.

- La proportion de réponses anormales s'élève donc à 60°/°; alors qu'elle est au maximum de 25°/° dans le groupe témoin de même âge.

T A B L E A U II bis

SUJETS ARTERIELS SUIVANT LE TYPE DE REPONSE

	Nombre de cas	Age moyen	Glycémie à jeûn	Glycémie minima	Chute de la glycémie en °/° 30'	Ih	2h	3h	Remontée à la 3°h en°/°
Réponse normale	4	67 ± I2	0,99 ± 0,I0	0,56 ± 0,07	37 ± 7	40 ± 3	25 ± 2	20 ± 8	20 ± 8
Réponse Intermédiaire	3	69 ± 7	I,0I ± 0,I4	0,74 ± 0,05	9 ± 6	32 ± 7	I5 ± 7	I3 ± 4	I9 ± 4
Réponse diabétique	3	73 ± 4	I,38 ± 0,I0	I,06 ± 0, 8	8 ± 7	I4 ± I3	24 ± 9	29 ± 7	0 0

c) L'EHP pratiquée dans 7 cas était perturbée 6 fois : 4 fois de type diabétique et 2 fois de type paradiabétique.

- L'EHP normale correspondait à une ETIV normale de type I.

- Les deux EHP paradiabétiques s'associaient une fois avec une ETIV normale de type II, une fois avec une ETIV intermédiaire de type IV.

- Les 4 EHP diabétiques concordaient deux fois avec une ETIV de type diabétique mais dans les deux autres cas les ETIV étaient de type normal II.

Ainsi pour six EHP anormales on n'observe que trois ETIV anormales dans ce groupe.

III - Groupe obèse.

a) L'ensemble des I0 réponses correspondant à ce groupe donne des valeurs moyennes à la limite de la normale : la glycémie initiale

à I,I7 gr 0/00 tombe à 0,70 gr 0/00; cette réduction de 3I °/° correspond à la Ière heure (tabl. III fig. 7)

b) L'analyse des résultats montre deux catégories de réponses (tabl. III bis fig. 8)

- 5 normales dont deux de type I et trois de type II.
- 5 anormales toutes de type diabétique.

L'âge moyen de ces deux groupes est sensiblement le même : 5I ans et 60 ans. On observe ainsi 50 °/° de réponses anormales chez les obèses..

T A B L E A U III bis

SUJETS OBESES SUIVANT LE TYPE

	Nombre de cas	Age moyen	Glycémie à jeûn gr °/°°	Glycémie minima gr °/°°	Chute de la glycémie en °/° 30'	Ih	2h	3h	Remontée à la 3°°h. en °/°
Réponse normale	5	5I ± I5	I,I0 ±0,09	0,65 ±0,06	35 ±I3	35 ±8	25 ±5	2I ±5	I4 ±I8
Réponse diabétique	5	60 ± II	I,24 ±0,I8	0,77 ±0,I8	I8 ±3	27 ±3	38 ±I0	20 ±3	I8 ±6

c) 4 EHP ont été effectuées : 2 étaient normales et correspondaient à des ETIV normales de type II; 2 étaient anormales, une paradiabétique et l'autre diabétique; dans ces deux cas l'ETIV était normale de type I.

Il est regrettable que ces EHP n'aient porté que sur des sujets présentant une ETIV normale. Il est vraisemblable que des réponses corrélatives auraient pu être observées entre les ETIV anormales et l'EHP.

TABLEAU III

SUJETS OBESES

NOMS	AGE	Glycémie à jeûn gr°/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie en°/°* 30'	Ih	2h	3h	Interprétation
I.Mme Ars....	49	0,94	0,06	I7	26	36	I8	D
2.Mme Cle....	6I	I,42	I,04	I5	27	26	I8	D
3.Mme Tou....	52	I,I0	0,50	55	3I	25	25	N
4.Mme Cel....	58	I,I3	0,56	I6	24	50		D
5.Mme Phi....	76	I,I8	0,60	25	44	29		N
6.M. Ohr....	56	0,96	0,66	3I	25	I7	I5	N
7.Mme Roq....	53	I 32	0,90	I8	24	32	20	D
8.Mme Pes....	43	I,08	0,66	3I	39	28	20	N
9.Mme Isa....	8I	I,42	0,74	25	33	48	26	D
I0.M. Nar....	29	I,20	0,76	34	37	25	25	N
Moyenne	56	I,I7 ±0,I7	0,70 ±0,I7	26 ±I2	3I ± 7	30 ±I0	20 ± 3	
σ								

* par rapport à la valeur initiale.

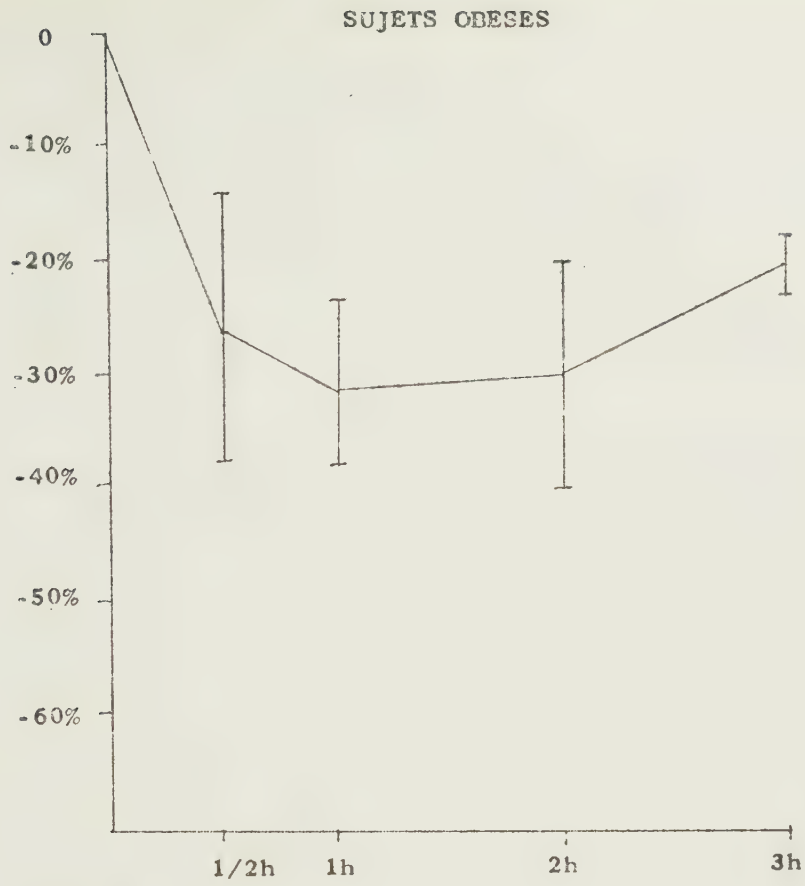

Fig 7

Courbe moyenne

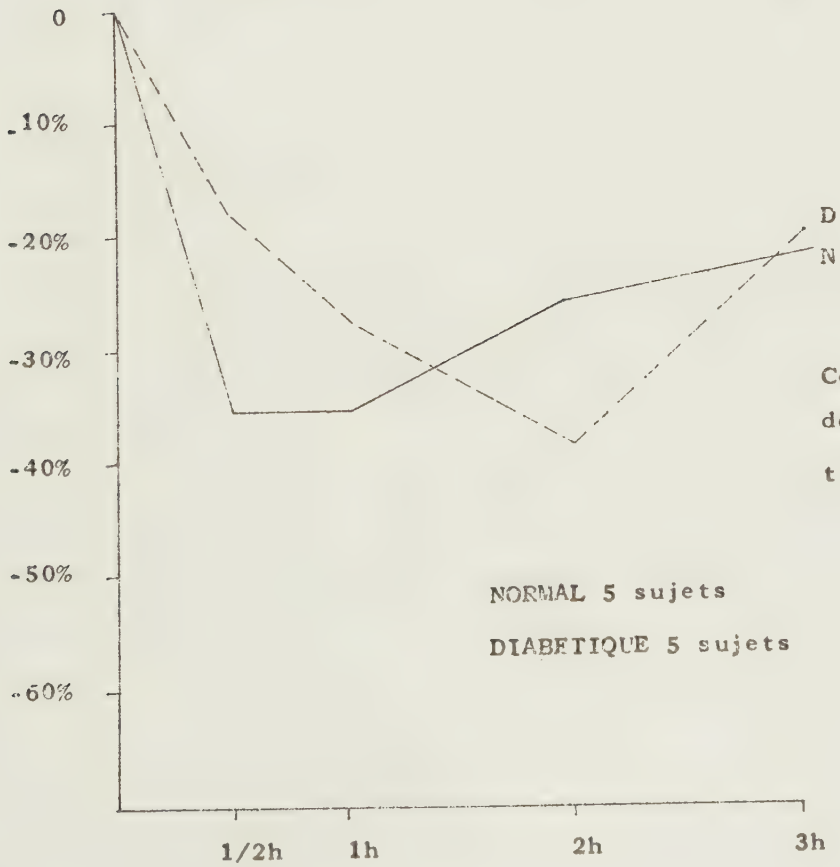

Fig 8

Courbe moyenne des différents types de réponse

IV - Groupe insuffisance hépatique

a) L'ensemble des II ETIV donne une courbe particulière, d'une part en raison de la profondeur de la chute glycémique qui à partir d'une valeur initiale de I,03 gr 0/00 tombe en moyenne à 0,50 gr 0/00, soit une réduction de 42 °/°, d'autre part du fait du délai d'apparition retardé à I heure de la chute maxima qui fait cependant suite à une chute importante de l'ordre de 36 °/° à la 30ème minute (tabl. IV fig. 9).

b) L'analyse des résultats permet de dissocier nettement (tabl. IVbis fig.I0): 8 réponses normales dont la courbe moyenne amplifie les caractéristiques de la courbe globale. La glycémie tombe à 0,48 0/00. La chute est d'emblée très importante; elle atteint 44 °/° à la 30ème minute et se poursuit jusqu'à la Ière heure (48°/°) comme si la contre-régulation habituellement précoce pour des chiffres aussi bas était retardée. Le rebond apparaît cependant à la 2ème heure et la remontée est importante la 4ème heure (25°/°) bien que la glycémie se maintienne encore à 23 °/° au-dessous de sa valeur initiale. L'âge moyen respectable de 49 ans rencontré dans ce groupe que l'on serait tenté de qualifier "hypernormal" contribue à singulariser ces réponses.

- 3 réponses diabétiques chez des sujets relativements jeunes d'un âge moyen de 4I ans (36 - 4I et 48 ans).

Aucune corrélation n'a pu être établie chez ces II sujets cirrhotiques entre l'ETIV et d'une part le degré de l'hypertention portale (c'est-à-dire l'importance du shunt portocave), d'autre part le degré d'insuffisance hépatique fonctionnelle en raison du trop petit nombre de cas.

c) L'EHP pratiquée dans 3 cas s'est révélée 2 fois diabétique et I fois normale. L'ETIV n'était perturbée et de type diabétique que dans un cas d'EHP anormale; elle était normale de type II dans les deux autres cas.

T A B L E A U IV

SUJETS INSUFFISANTS HEPATIQUES

NOMS	AGE	Glycémie à jeûn gr°/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie* en °/° 30'	Ih	2h	3h	Interprétation
I.Mme Del...	48	I,24	0,30	58	76	48	32	N
2.Mme Lam...	60	0,94	0,52	36	45	26	I9	N
3.Mme Mai...	4I	I,25	0,58	I0	30	54	49	D
4.Mme Pie...	52	0,86	0,36	5I	58	53	37	N
5.Mme Del...	40	I,I0	0,42	62	43	27	24	N
6.Mme Jan...	36	I,26	0,66	I3	33	48	4I	D
7.Mme Fan...	37	I,08	0,42	6I	3I	20	I7	N
8.Mme Gau...	48	I,06	0,56	25	47	25	I9	N
9.M. Dul...	52	0,78	0,55	26	29	I0	3	N
I0.M. Die...	60	0,94	0,54	32	43	37	32	N
II.Mme Noi...	48	0,84	0,60	I9	29	29	29	D
Moyenne	47	I,03 ±0,I6	0,50 ±0,II	36 ±I9	42 ±I5	34 ±I4	27 ±I3	
σ								

* par rapport à la valeur initiale

T A B L E A U IV bis

SUJETS INSUFFISANTS HEPATIQUES SUIVANT LE TYPE DE REPONSE

	Nombre de cas	Age moyen	Glycémie à jeûn gr°/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie en °/° 30'	Ih	2h	3h	Remontée à la 3° h en °/°
Réponse normale	8	49 ± 7	I ±0,I4	0,48 ±0,09	44 ±I6	48 ±I5	30 ±I4	23 ±II	25 ±I2
Réponse diabétique	3	4I ± 5	I,II ±0,I9	0,6I ±0,03	I4 ± 4	30 ± 2	43 ±I3	39 ±I0	4 ± 3

SUJETS INSUFFISANTS

HEPATIQUE

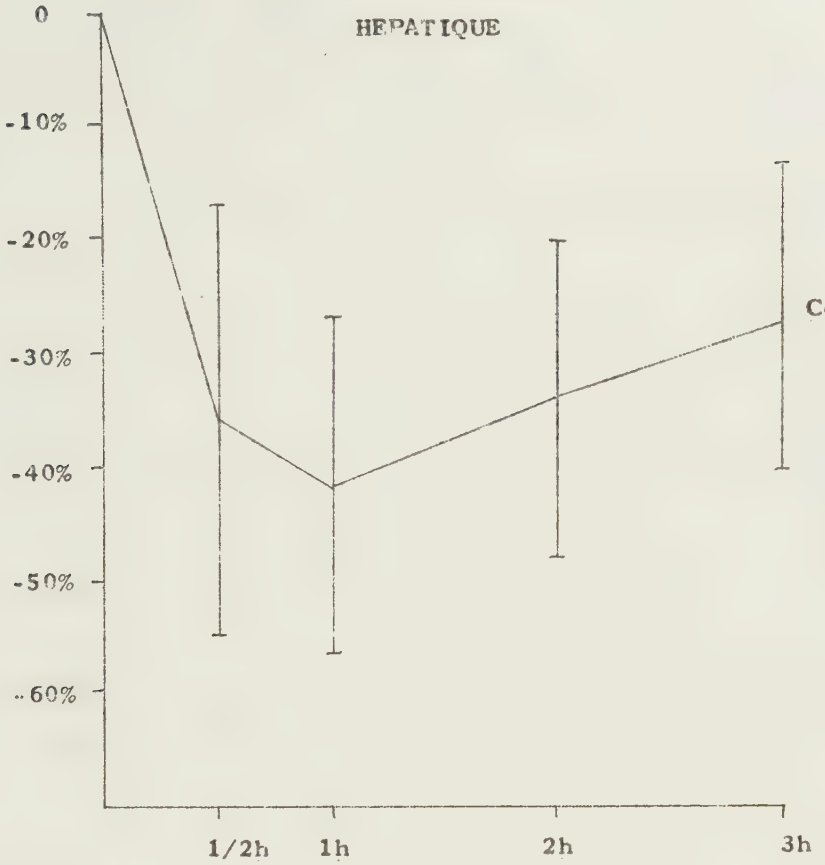

Fig 9

Courbe moyenne

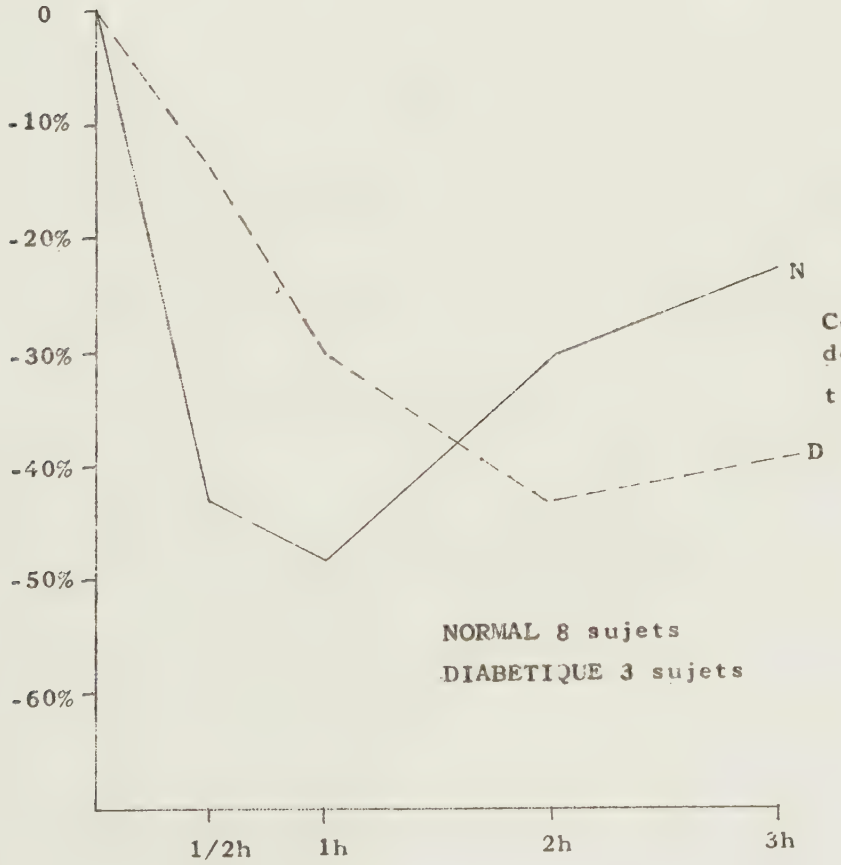

Fig 10

Courbe moyenne des différents type de réponse

V - Groupe sous corticothérapie

a) Les valeurs moyennes de ce groupe de 6 sujets donnent une courbe paranormale de type II; la réduction glycémique n'atteint que 30°/° (tabl. V fig. 11).

b) L'analyse des résultats montre 3 groupes de réponses (tabl. V bis. fig. 12).

- 3 sujets d'un âge moyen de 57 ans répondent normalement.
- I sujet de 58 ans présente une réponse intermédiaire de type IV.
- 2 sujets de 3I et 52 ans ont une réponse diabétique. Il est intéressant de constater que l'ETIV pratiquée de nouveau après l'arrêt de la corticothérapie était redevenue normale dans les deux cas, alors que l'EHP effectuée au même moment était tout à fait normale dans un cas et de type diabétique dans l'autre.

Ces sujets étaient par ailleurs normoglycémiques avant et après traitement, et ne présentaient aucun antécédent héréditaire diabétique connu ni aucun signe de la série diabétique.

T A B L E A U V Bis

SUJETS SOUS CORTICOTHERAPIE SUIVANT LE TIPE DE REPONSE

	Nombre de cas	Age moyen	Glycémie à jeûn gr°/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie en °/° 30'	Ih	2h	3h	Remontée à la 3°h en°/°
Réponse normale	3	57 ±20	0,90 ±0,05	0,5I ±0,04	4I ± 9	35 ± 3	20 ± 9	II ± 3	30 ± 8
Réponse Intermédiaire	I	58	0,70	0,46	I4	34	I4	I4	20
Réponse diabétique	2	4I ±I0	I,33 ±0,30	0,8I ±0,03	II ± 3	20 ± 5	37 ±I3	32 ±I4	5 ±5

SUJETS SOUS-CORTICOTHERAPIE

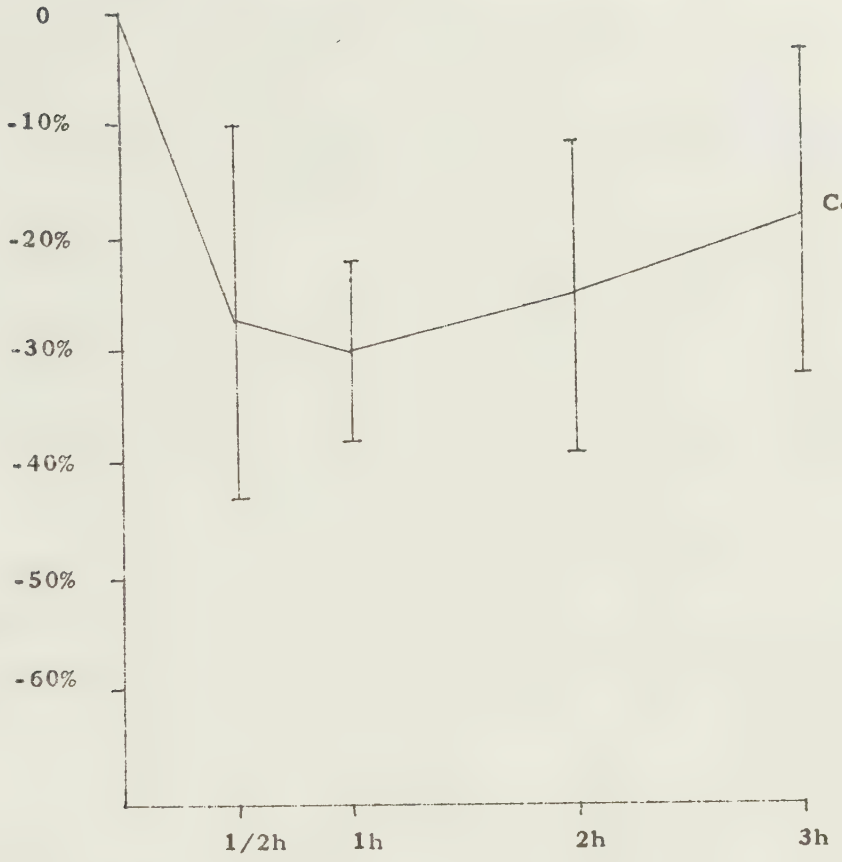

Fig 11

Courbe moyenne

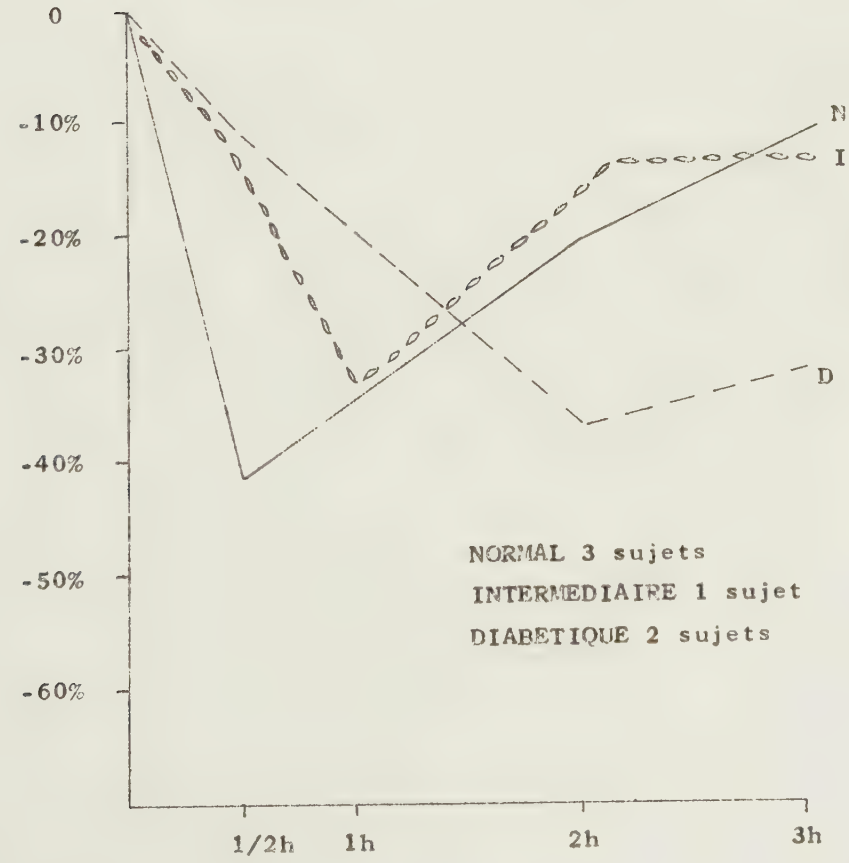

Fig 12

Courbe moyenne des différents types de réponse

T A B L E A U V

SUJETS SOUS CORTICOTHERAPIE

NOMS	AGE	Glycémie à jeûn gr°/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie* en °/° 30'	Ih	2h	3h	Interprétation
I. Mme Tho.	3I	I,63	0,84	I4	26	50	46	D
2. M. Pag.	29	0,97	0,46	58	38	30	I3	N
3. Mme Dec.	7I	0,90	0,54	40	3I	II	7	N
4. Mme Pie.	52	I,03	0,78	8	I5	24	I8	D
5. M. Men.	58	0,70	0,46	I4	34	I4	I4	I
6. Mme Mar.	72	0,84	0,54	33	36	I9	I2	N
Moyenne	52	I,0I	0,60	27	30	25	I8	
σ		±0,32	±0,I7	±I7	± 8	±I4	±I4	

* par rapport à la valeur initiale.

T A B L E A U VI

SUJETS HYPERTHYROIDIENS

NOMS	AGE	Glycémie à jeûn gr°/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie en* °/° 30'	Ih	2h	3h	Interprétation
I. M. Mor.	62	I,08	0,66	35	3I	39	33	I
2. Mme Ben.	70	I,50	I	20	20	32	33	D
3. Mme Hug.	59	I,I4	0,66	42	33	30	28	N
4. M. Gou.	34	I,06	0,52	25	5I	34	32	N
Moyenne	56	I,I9	0,7I	30	34	38	3I	
σ		±0,2I	±0,2I	±I0	±I3	± 6	± 2	

* par rapport à la valeur initiale.

VI - Groupe hyperthyroïdie

a) L'ensemble des résultats obtenus chez 4 sujets donne une courbe particulière par le délai retardé de la chute maxima la 2ème heure malgré une chute normale de 30 °/° la 30ème minute (tabl. VI. fig. I3).

b) L'analyse des réponses permet de distinguer (tabl. VI bis fig.I4):

- I réponse manifestement diabétique chez une femme de 70 ans.
- I réponse intermédiaire de type III avec chute maxima la 30ème minute et absence de contre-régulation.
- 2 réponses normales, une de type I et une de type II.

L'âge des sujets anormaux était plus élevé que les normaux; mais cette faible série ne permet pas d'en tenir compte.

TABLEAU VI bis

SUJETS HYPERTHYROIDIENS SUIVANT LE TYPE DE REPONSE

	Nombre de cas	Age moyen	Glycémie à jeûn gr°/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie en °/° 30'	Ih	2h	3h	Remontée à la 3°h en °/°
Réponse normale	2	46 -I2	I,I0 ±0,04	0,59 ±0,07	33 ± 8	42 ± 9	32 ± 2	30 ± 2	I2 ± 5
Réponse intermédiaire	I	62	I,08	0,66	35	3I	39	33	6
Réponse diabétique	I	70	I,50	I	20	20	32	33	0

c) sur 3 EHP deux étaient de type diabétique avec une réponse normale du type II et une réponse intermédiaire à l'ETIV; une était normale avec réponse normale de type I à l'ETIV.

SUJETS HYPERTHYROIDIENS

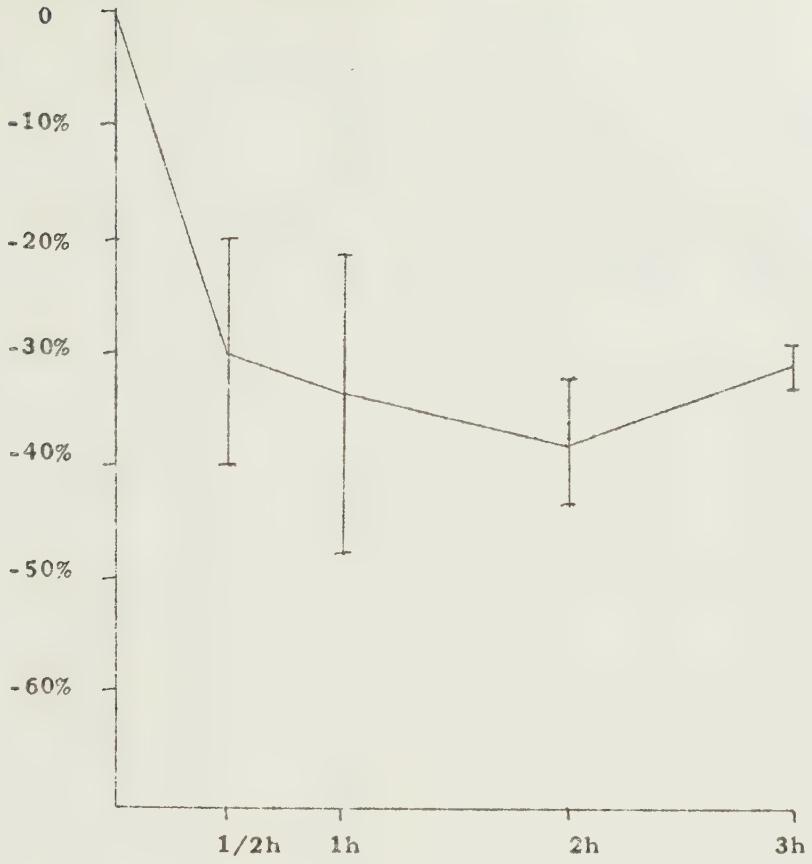

Fig 13

Courbe moyenne

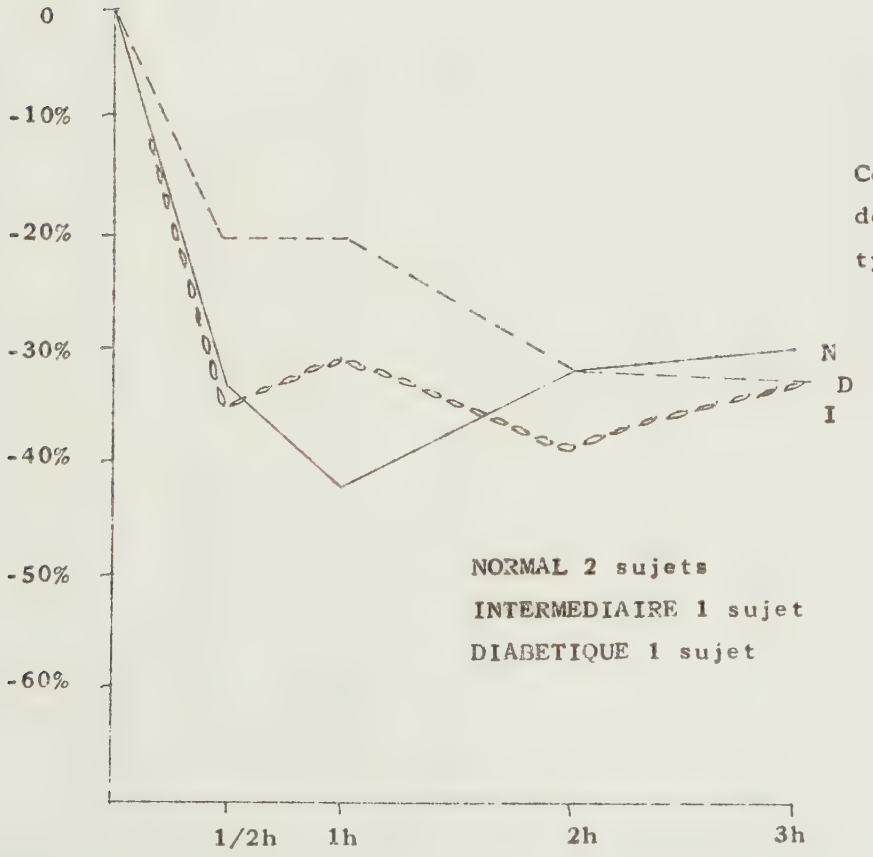

Fig 14

Courbe moyenne des différents types de réponse

TABLEAU VII

SUJETS DIABETIQUES .

NOMS	AGE	TYPE	Glycémie à jeûn gr°/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie en °/°(I) 30'	Ih	2h	3h
I.Mme Ben...	70	SE(2)	I,50	I	20	20	32	33
2.Mme Mil...	46	SE	I,25	0,90	I2	20	28	
3.Mme Mon...	69	SE	2	I,78	5	9	II	2I
4.Mme Dar...	48	SE	I,36	I	6	25	32	26
5.Mme Mag...	75	SE	I,94	I,I0	9	I7	36	43
6.Mme Dup...	63	SE	I,26	0,80	5	2I	36	32
7.M. Dub...	54	SE	I,82	0,94	II	30	46	47
8.Mme Goy...	70	SE	I,34	I,02	0	0	I4	24
9.Mme Off...	63	SE	3,20	I,98	5	II	28	29
I0.Mme Tel...	72	SE	I,84	I	I7	22	35	46
II.Mme Hub...	83	SE	I,82	I,34	4	I2	26	27
I2.Mme Haj...	5I	SE	2,44	I,58	I0	2I	23	36
I3.M. Dum...	54	SE	I,52	0,88	33	42		
I4.M. Ker...	40	SE	I,I2	0,80	7	I8	29	29
I5.M. Cog...	60	SE	I,64	I,20	5	9	I9	27
I6.Mme Fei...	68	SE	2,08	I,28	3	II	30	39
I7.Mme Rei...	77	SE	I,94	I	I3	29	43	49
I8.M. Mod...	7I	SE	2,I2	I,04	I5	35	5I	50
I9.M. Sco...	50	SE	I,I0	0,50	I7	49	55	4I
20.Mme Sel...	67		2,06	0,60	5	I9	40	7I
2I.Mme Div...	62	NSE(2)	I,52	I,02	I	I	20	40
22.Mme Dem...	55	NSE	4,20	3,20	3	5	I4	24
23.Mme Cai...	60	NSE	3,36	2,76	2	5	I8	6
24.Mme Dug...	6I	NSE	2,06	I,93	3	2	0	6
25.M. Mau...	55	NSE	I,58	I,22	2	6	I6	23
26.Mme Bon...	62	NSE	2,62	I,86	0	7	29	29
27.Mme Vir...	65	NSE	I,92	I,05	I5	24	39	46
28.M. Pey...	55	NSE	2,I6	I,56	0	I8	23	28
29.Mme Dal...	84	NSE	2,56	2,04	0	3	0	2I
30.Mme Bar...	42	NSE	2,78	2,38	4	5	I5	
3I.M. Mod...	40	NSE	2,90	2,I2	7	I9	26	27
32.Mme Gal...	60	NSE	3,I5	I,75	3	2I	3I	45
33.Mme Voi...	69	NSE	3,20	2,78	3	7	I3	23
34.Mme Mor...	56	NSE	I,38	0,98	2	3	I2	29
35.M. Tuc...	27	DIC(4)	I,40	I	28	28	28	
36.M. Lan...	5I	DIC	I,20	0,68	35	20	23	
37.Mme Pen...	30	DIC	I	0,68	32	24	20	24
38.M. Bla...	36	DIC	0,92	0,66	29	24	I6	22
39.M. Deb...	60	DIC	I,38	0,75	44	46	37	36
Moyenne	58		I,95	I,30	I0	I6	26	32
σ	±I3		±0,68	±0,60	± 6	± 9	±I0	± 8

(I) par rapport à la valeur initiale - (2) sulfamido-équilibrable -
(3) non sulfamido-équilibrable - (4) diabète infra-clinique -

VII - Groupe diabétique. Tabl. VII

I° Diabètes cliniquement évidents

a) Ce groupe qui comprend 34 sujets donne une courbe moyenne tout à fait caractéristique de la réponse diabétique. La chute de la glycémie est lente et progressive: 7 °/° la 30ème minute, I6°/° la Ière heure, 26°/° la 2ème heure, elle atteint 33°/° la 3ème heure. Cette réduction correspond à une baisse des valeurs glycémiques de 2,0I gr 0/00 à I,42 gr 0/00 (tabl. VII a. fig. I5).

b) L'analyse des résultats montre que:

- Le délai de la chute maxima dépasse constamment I heure. Elle se situe I0 fois à la 2ème heure et dans tous les autres cas à la 3ème heure ou plus tard. Ce critère paraît fondamental dans l'affirmation d'une réponse diabétique.

Un certain parrallélisme éxiste entre l'importance de la chute et le délai d'apparition de la chute maxima: plus la chute est importante plus le délai est raccourci. Cette circonstance est surtout le fait des diabètes légers avec glycémie à jeûn inférieure à 2 gr 0/00.

- La chute glycémique à la 30ème minute est inférieure à 20°/° dans tous les cas à l'exception d'un seul chez lequel la réduction atteint 33°/°. Cette chute apparaît également d'autant plus marquée que le diabète est plus léger.

- Une contre régulation n'est observée que lorsque la chute maxima est notée la 2ème heure, elle n'est pas constante mais peut-être d'amplitude appréciable: + I4°/° dans un cas.

c) Le groupement des 34 diabétiques en 2 catégories suivant l'efficacité ou l'échec de la sulfamidothérapie donnent les résultats suivants: (tabl. VII a. fig. I6).

- Lé réponse moyenne des I9 sujets "sulfamido équilibrables" entre une réduction de la glycémie de I0, I8, 32, et 36 °/° de la 30ème minute à la 3ème heure, celle des 9 sujets sulfamido équilibrables est moins prononcée, 3, 9, I8 24 °/°.

- La ligne de démarcation entre les 2 catégories peut-être fixée à ± 20°/° à la 2ème heure et ± 25°/° à la 3ème heure mais

elle n'est pas absolue. Il persiste un certain chevauchement des réponses.

- La présomption d'une équilibration efficace par la sulfamidothérapie peut être fixée à 7 chances sur IO lorsque la réduction glycémique dépasse 25°/° à la 3ème heure. A l'inverse et de façon plus précise, on peut considérer que les chances d'une équilibration par ce traitement isolé sont réduites à I sur IO lorsque la réduction glycémique est inférieure à 25°/° à la 3ème heure.

TABLEAU VII a

SUJETS DIABETIQUES SUIVANT LA SULFAMIDO-SENSIBILITE THERAPEUTIQUE

	Nombre de cas	Age moyen	Glycémie à jeûn gr°/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie en °/° 30'	Ih	2h	3h
SUJETS SE	I9	62	I,75 ± 0,50	I,II ± 0,34	IO ± 8	I8 ± IO	32 ± I2	36 ± 8
SUJETS NSE	I4	59	2,52 ± 0,78	I,89 ± 0,68	3 ± 3	9 ± 7	I8 ± II	24 ± II
MOYENNE	34	6I	2,0I ±0,7I	I,42 ±0,64	7 ± 7	I6 ± IO	26 ±I2	33 ± I4

2°-Diabètes infra cliniques (tabl. VII b.fig. I5)

Les 5 cas rangés sous ce vocable présentent tous une réponse à l'ETIV de type intermédiaire III avec absence (I cas) ou ébauche de contre régulation suivie d'une nouvelle baisse de la glycémie donnant à la courbe un aspect en dents de scie. (4 cas).

SUJETS DIABETIQUES

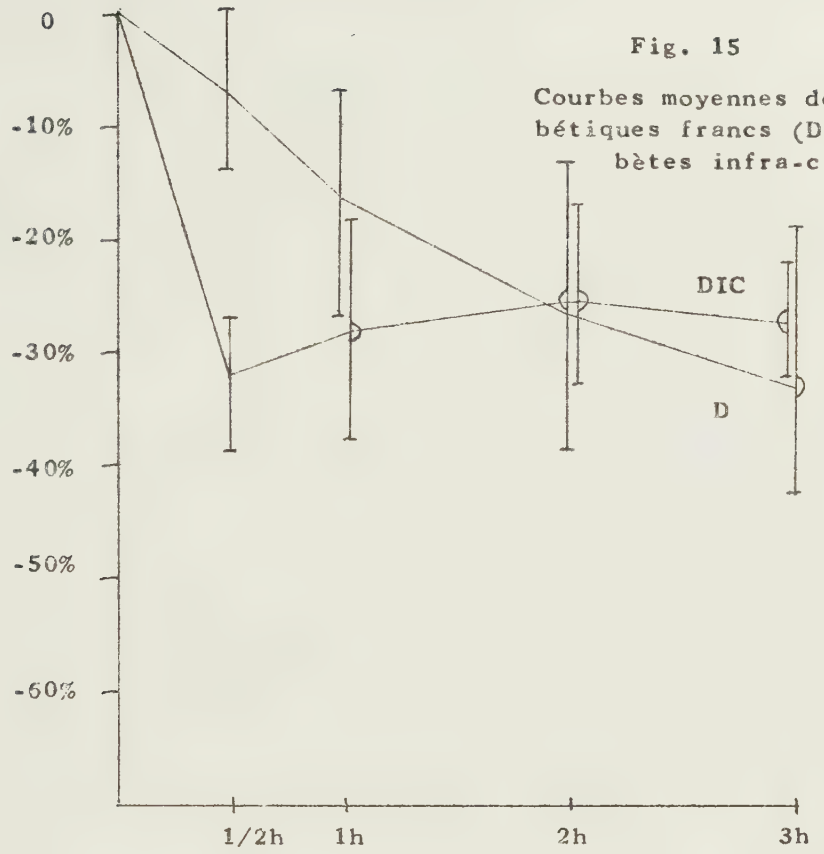

Fig. 15

Courbes moyennes des sujets diabétiques francs (D) et des diabètes infra-clinique (DIC)

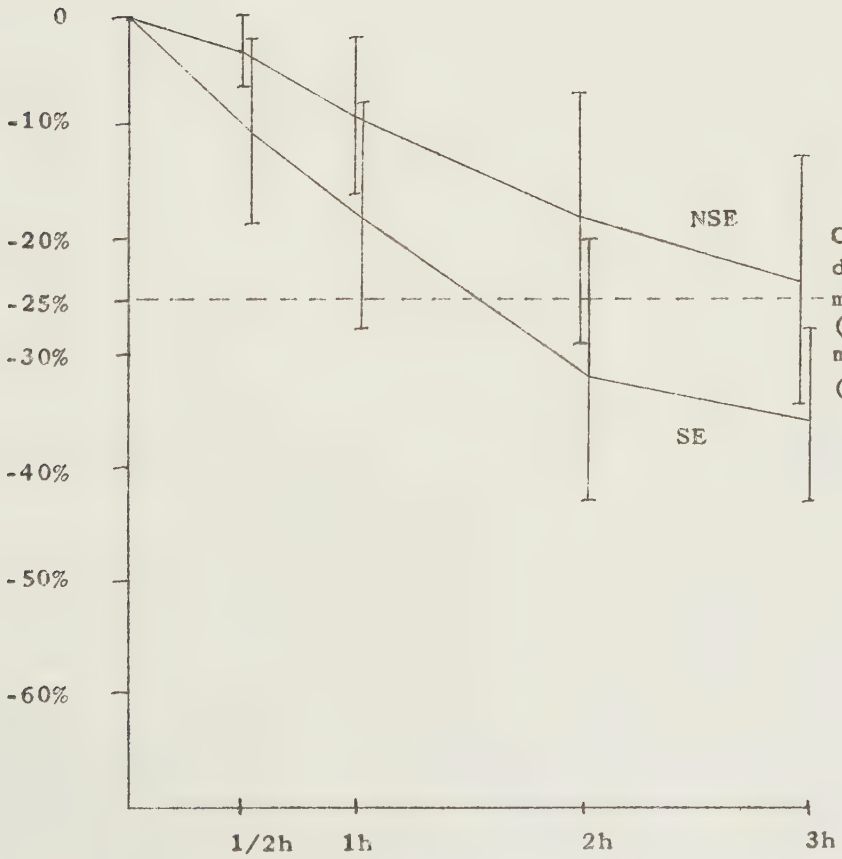

Fig. 16

Courbes moyennes des sujets sulfamido équilibrables (S E) et non sulfamido équilibrables (N S E)

TABLEAU b

DIABETES INFRA-CLINIQUES

Nombre de cas	Age moyen	Glycémie à jeûn gr°/°°	Glycémie minima gr°/°°	Chute de la glycémie en °/° 30'	Ih	2h	3h	Remontée à la 3°h en °/°
5	4I	I,I8 ± 0,22	0,77 ± 0,I3	33 ± 6	28 ± I0	25 ± 8	27 ± 5	6 ± 3

VIII - Etude comparative des réponses à l'ETIV et à l'EHP.

42 EHP ont été pratiqués conjointement à l'ETIV chez I4 sujets témoins, 7 artériels, 4 obèses, 3 cirrhotiques, 3 hyperthyroïdiens, 6 diabétiques légers et 5 diabétiques infracliniques.

Les résultats des 2 épreuves sont présentés dans le tableau

TABLEAU VIII

	ETIV		EHP	
Résultats	Nombre de sujets	°/°	Nombre de sujets	°/°
Normale	25	59,5 °/°	I4	33,3 °/°
Intermédiaire cu paradiabétique	7	I6,6 °/°	8	I9 °/°
diabétique	I0	23,8 °/°	20	47,6 °/°

Le tableau VIIIbis montre les discordances entre l'EHP et l'ETIV.

TABLEAU VIIIbis

	ETIV normale	°/°	EHP normale	°/°
ETIV intermédiaire 7 cas			0	0
diabétique I0 cas			0	0
EHP paradiabétique 8 cas	5	39,2°/°		
diabétique 20 cas	6	39,2°/°		

Il apparaît ainsi :

a) que la proportion de réponses anormales dans notre série de 42 cas explorés avec les 2 épreuves, est de 70 °/° avec l'EHP et seulement de 40 °/° avec l'ETIV.

b) Que 40 °/° des EHP anormales s'accompagnent d'une ETIV normale. Ce chiffre est réduit à néant si l'on tient compte des diabètes indiscutables, hyper ou normoglycémiques, la corrélation est parfaite dans ces cas. Par contre la proportion de réponses normales à l'ETIV s' élève à 58 °/° dans les affections qui sont réputées posséder un trouble du métabolisme des hydrates de carbone dans leur physiopathologie (maladies artérielles, obésité, insuffisances hépatiques, corticothérapie et hyperthyroïdies) et à 80 °/° chez les sujets apparemment sains. Ainsi la discordance est d'autant plus nette que la probabilité du diabète diminue.

COMMENTAIRES

I - Interprétation et valeur de l'ETIV prolongée.

L'intérêt pratique d'une épreuve écourtée jugée sur un minimum de critères paraît évident et n'avait pas échappé à UNGER et MADISON (36,38) lorsqu'ils proposèrent l'étude de la réponse glycémique à la 20ème et surtout à la 30ème minute. D'après leurs critères, il apparaît possible de différencier correctement les sujets diabétiques des non diabétiques dans 95 % des cas. Il semble que les bases d'appréciation très larges utilisées par ces auteurs pour définir l'état normal d'après l'EHP : flèche $<$ 2 gr 0/00 et glycémie à la 2ème heure $<$ I,70 gr 0/00, aient été oubliées par la suite. Ceci peut expliquer les résultats différents retrouvés par d'autres qui, s'appuyant sur des critères d'EHP beaucoup plus stricts, mirent en doute la sensibilité et même la fidèlité de l'épreuve.

L'interprétation s'est déplacée pour cette raison vers deux autres points de la réponse glycémique au tolbutamide (I3,39): le délai d'apparition de la chute maxima et le rebond de contre-régulation qui lui fait suite normalement. Le retard de la chute maxima, l'absence ou l'insuffisance du rebond la Ière heure caractériseraient l'état diabétique de façon beaucoup plus sûre que le degré de la chute à la 30ème minute. C'est ainsi que s'est manifestée progressivement une tendance à prolonger les contrôles glycémiques sur une durée supérieure à I heure. Nous avons donc été conduits à adopter une épreuve prolongée sur 3 heures avec des contrôles glycémiques toutes les 30 minutes, en négligeant les variations de la glycémie avant la 30ème minute. L'oportunité d'un contrôle supplémentaire la 45ème minute pour mieux faire apparaître le

moment précis de la chute maxima ne paraît pas évidente. Cette façon de procéder nous est apparue la meilleure malgré la majoration des difficultés matérielles qu'entraînent la durée de l'épreuve et la multiplication des contrôles sanguins qui peuvent toutefois être limités à 5 prélèvements : 0h, 30' , Ih, 2h, 3h, sans que l'interprétation en soit modifiée.

L'appréciation des résultats basée sur 3 critères embrasse la totalité de la réponse et permet de définir 3 courbes dont l'allure générale diffère au simple coup d'oeil.

La courbe normale se caractérise par une chute glycémique supérieure à 20 % la 30ème minute, une chute maxima la 30ème minute ou la Ière heure, une remontée de plus de IO % la 3ème heure.

La courbe intermédiaire diffère seulement par deux anomalies : soit une remontée inférieure à IO % la 3ème heure, soit une chute inférieure à 20 % à la 30ème minute. La courbe diabétique a pour caractéristique essentielle un délai d'apparition de la chute maxima retardé au delà de de la Ière heure. Elle est d'autre part "aplatie" avec une chute glycémique lente et une contre-régulation absente ou tardive.

Cette interprétation donne des résultats plus conformes non seulement à ceux de l'EHP mais surtout, et c'est ce qui nous paraît important, à la sélection clinique des sujets explorés.

La fidélité de l'épreuve devant des états diabétiques indiscutables est parfaite si l'on tient pour anormale la réponse intermédiaire de type III par défaut de contre-régulation que l'on observe chez 6 de nos 25 diabétiques légers ou infracliniques

L'interprétation sur l'unique critère de la 30ème minute aurait fait considérer ces 6 réponses, dont 5 correspondent à des diabètes infracliniques, comme tout à fait normales, ce qui aurait fait admettre une discordance dans 25 % des cas chiffre voisin de ceux recueillis par d'autres auteurs dans les diabètes légers (9,20).

Dans les diverses affections qui comportent une forte proportion de troubles glycorégulateurs latents révélés par l'EHP, la constatation d'anomalies corrélatives dans les deux épreuves est d'environ 50 %.Elle tombe à 20 % chez les sujets témoins apparemment sains.

Ces constatations peuvent faire discuter une moindre sensibilité de l' ETIV par rapport à l'EHP d'autant qu'aucune discordance inverse, c'est-

à-dire une ETIV anormale jumelée à une EHP normale n'est observée.
Cette explication vraisemblable ne peut toutefois être entièrement acceptée car elle doit tenir compte d'une part de la possibilité d'erreurs par excès dans les réponses de l'EHP, par suite d'un trouble d'absorption digestive par exemple, d'autre part du fait que les réponses normales discordantes de l'ETIV augmentent à mesure que la probalité clinique du diabète s'amoindrit.
On ne peut admettre à l'heure actuelle qu'une EHP n'est réellement anormale que lorsque l'ETIV l'est également, mais on peut considérer que la fidèlité et la sensibilité de l'ETIV sont suffisants pour apporter une confirmation précieuse à une EHP perturbée.
L'ETIV apparaît moins sensible mais plus fidèle.
Seule l'expérience du temps permettra de dire si les EHP anormales chez les sujets normoglycémiques indemnes de tout signe héréditaire ou acquis du diabète dont l'ETIV est tout à fait normale correspondent à des états vraiment diabétiques ou non.

II- ETIV suivant l'âge.

On admet en général que l'âge influence l'EHP. La tolérance aux hydrates de carbone tend à diminuer après 50 ans et surtout vers 60 ans 40 % des individus présenteraient à cet âge une réponse perturbée (I7). L'incidence réelle de ce trouble biologique est discutée (I8). En effet bon nombre de statistiques englobent des affections capables par elles-mêmes d'influencer défavorablement l'EHP ;de plus les réponses semblent être faussées plus fréquemment chez les sujets âgés par l'inactivité physique et les variations de l'absorption digestive du glucose (I7).
La réalité d'un trouble glycorégulateur lié à l'âge avancé se trouve confirmée par l'ETIV. Une altération progressive des réponses avec l'âge s'observe dans notre série de sujets témoins.Comme l'avaient noté HABICHT et CONSTAM (I3), le temps d'apparition de la chute glycémique maxima tend à se déporter de la 30ème minute vers la 40ème ou la 50ème minute ;la proportion de nos réponses normales de type II augmente nettement après 40 ans. De plus et surtout,toutes nos réponses anormales, sauf chez un sujet de 47 ans, apparaissent après 60 ans. La fréquence des ETIV anormales après 50 ans est de l'ordre de 25 %.
Bien qu'une prédisposition diabétique à révélation biologique tardive

ne puisse être totalement écartée dans certains de ces cas, il n'est pas illogique d'admettre qu'un grand nombre de ces sujets puisse présenter une involution sénile du système langerhasien avec diminution de la capacité secrétoire insulinienne. Ceci n'irait pas sans analogie avec ce que l'on observe au niveau d'autres glandes endocrines où l'involution fonctionnelle sénile est fréquente infraclinique mais non constante.

III-ETIV dans les affections fréquemment associées à des troubles glycorégulateurs.

JUSTIN BESANCON et ses collaborateurs (18) ont insisté sur la fréquence des troubles glycorégulateurs latents chez les artériels à distance des accidents vasculaires aigus. Ils observent dans 70 % des cas une réponse anormale à l'EHP. Les 60 % d'ETIV perturbées que nous obtenons dans notre modeste série d'artériels tendent à confirmer la réalité et la fréquence de ces troubles d'autant que cette proportion est deux fois et demie supérieure à celle des sujets témoins du même âge.

La fréquence et la nature des troubles glycorégulateurs au cours de l'obésité sont encore discutés. Il existe au cours de cet état une perturbation fréquente de l'EHP : 18 à 69 % suivant les statistiques (4, 7 12,32). La variabilité des résultats semble due pour une grande part aux différences d'interprétation de l'épreuve. Un désaccord persiste néanmoins sur la signification des réponses anormales en raison de l'existence concomittante d'un trouble de l'absorption digestive du glucose (28) et de la normalité habituelle de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

Le rôle diabétogène de l'obésité reste cependant indiscutable dans un grand nombre de cas. L'EHP laisse donc planer une certaine équivoque lorsqu'elle est perturbée.

Les premiers essais d'exploration par l'ETIV donnent des résultats discordants. KAPLAN (20) dans 23 cas, dont 14 avec EHP anormale, n'observe que 3 réponses anormales chez des sujets qui présentaient en outre une hérédité diabétique.Une parfaite concordance entre l'EHP et l'ETIV est retrouvée par CANESSA et ses collaborateurs (24) chez 38 obèses dont 11, soit 28 %, avaient une EHP anormale. L'ETIV était de type diabétique chez 5 de nos 10 obèses ;sur 4 EHP deux étaient anormales et correspondaient à une ETIV normale.

Une étu e lus étendue est donc né essaire, ais il est éjà os ible e enser que l'ETIV a portera une contribution in éressante à la la - sification physiopathologique des obésités d'après leur risque diabétogène.

Le mécanisme des troubles glycorégulateurs si souvent rencontrés au cours des insuffisances hépatiques chroniques et des cirrhoses en particulier, apparaît très complexe (27). Il fait intervenir dans des proportions variées, mais semble-t il toujours associées, des altérations du fonctionnement hépatique et pancréatique. La tendance hyperglycémiante est la plus fréquente: elle se traduit à l'EHP par une courbe diabétique ou paradiabétique et dans certains cas par une courbe mixte avec hypoglycémie secondaire. Plus rarement la courbe est plate sans réponse hyperglycémique notable. Les processus hépatiques de glycogénopéxie, glycogénolyse et néoglycogénèse résisteraient longtemps à l'atteinte lésionnelle mais seraient l'objet de perturbations fonctionnelles par suite de l'altération de leurs mécanismes enzymatiques (40), la réponse hyperglycémique à l'adrénaline est variable, tandis que celle au glucagon serait assez régulièrement diminuée. La sclérose pancréatique est constante, les lésions langerhansiennes sont inconstantes et variables, faites d'une prédominance de cellules alpha ou bêta.

Le dosage de l'insulinémie dans le sang veineux périphérique a donné des résultats normaux, augmentés ou abaissés. La même inconstante se retrouve dans les résultats des épreuves de sensibilité à l'insuline. Aucun parallélisme n'a pu être établi entre la présence ou non des troubles régulateurs d'une part, le type de cirrhose et le degré d'insuffisance hépatique d'autre part.

L'incidence des troubles serait toutefois plus élevée dans les cirrhoses avec hypertension portale cliniquement décelable.

La réponse à l'ETIV est également très variable. FAJANS et CONN (8) trouvent des résultats très dispersés dans I7 affections hépatiques, KAPLAN (20) observe chez 39 sujets I4 réponses diabétiques en corrélation avec l'EHP dans I2 cas. Dans notre série de II cas, 3 réponses étaient diabétiques, la plupart de nos réponses normales se distinguaient par une hypoglycémie prononcée et prolongée qui pourraît être liée soit à une insuffisance de la captation-inactivation de l'insuline au niveau du foie, soit à une mise en route difficile et retardée de la glycogénolyse hépatique.

Conjointement à L'EHP per os et IV ainsi qu'à l'épreuve du glucagon,

L'ETIV se révèle ainsi une méthode intéressante pour apprécier la part respective qui semble devoir revenir au foie et au pancréas dans les troubles glycorégulateurs des insuffisances hépatiques.

L'influence de la corticothérapie sur l'ETIV semble moindre que sur l'EHP. Chez I5 sujets, KAPLAN (20) observe 8 fois une EHP perturbée correspondant dans 3 cas seulement à une ETIV anormale. Nous obtenons pour notre part, 3 fois sur 6 une ETIV anormale dont 2 réponses de type diabétique. Le fait que dans ces 2 cas l'ETIV redevint normale après l'arrêt du traitement et que l'EHP pratiquée à ce moment était diabétique chez un sujet mais tout à fait normale chez l'autre, doit faire discuter la fidélité de la réponse du test sous glucocorticoïdes.

L'incidence du diabète sucré au cours de l'hyperthyroïdie est d'environ 2 à 3,3°/° par contre la découverte d'une glycosurie est beaucoup plus fréquente : 27,7 à 38,6°/° des cas suivant le type d'hyperthyroïdie (I7) L'EHP est fréquemment perturbée, le plus souvent de type paradiabétique. La plupart de ces troubles mineurs de la glycorégulation disparaissent entièrement après la cure de l'hyperthyroïdie. L'ETIV n'est qu'inconstamment modifiée dans ces cas, 3 fois sur I6 (KAPLAN), pas une seule fois sur 5 (GUINET), 2 fois sur 4 dans notre série qui comporte une forme associée à un diabète. Une réponse normale est retrouvée avec une EHP perturbée dans environ 50°/° des cas.

IV-ETIV et sulfamido sensibilité thérapeutique du diabète sucré.

En dehors de son intérêt diagnostiquel'ETIV apporte une contribution intéressante à l'appréciation anticipée d'une sulfamido sensibilité thérapeutique. La possibilité d'une équilibration par les sulfamides doit être espérée lorsque la réduction glycémique atteint ou dépasse 25°/° la 3ème heure. La présomption est d'environ 7 chances sur I0. L'insuffisance de la chute, inférieure à 25°/° la 3ème heure laisse prévoir de façon encore plus précise un échec thérapeutique : la présomption est ici de 9 chances sur I0. Ces résultats rejoignent dans l'ensemble ceux de KALLAL (I9) L'application de cette méthode trouve non seulement son intérêt dans le choix initial du mode de traitement, mais également dans deux autres circonstances. D'une part lors du passage de l'insuline aux sulfamides : le type de réponse observée renseigne à la fois sur le bien fondé du changement et sur le rythme de décroissance des doses d'insuline qu'il est opportun de réaliser pour éviter le risque d'hypoglycémie sans tomber dans

l'écueil opposé du déséquilibre. D'autre part devant une apparente résistance secondaire aux sulfamides : l'ETIV permet dans certains cas de confirmer la résistance vraie ou de suspecter une pseudo résistance liée par exemple à des écarts de régime non avoués.

Différentes hypothèses permettent d'expliquer la réponse diabétique à l'ETIV.

I° Diminution de l'insulino-libération par suite de l'épuisement des réserves d'insuline dans le pancréas du diabétique ou diminution de la réponse secrétoire insulinienne à la stimulation des cellules Bêta.

2° Effets retardés et diminués de l'insuline endogène sur les récepteurs périphériques, en particulier au niveau du foie.

3°°Effets directs et isolés du sulfamide sur le foie qui expliquerait, mais de façon beaucoup plus discutable, la chute légère de la glycémie observée dans les diabètes sévères,

L'absence de contre-régulation s'explique aisément lorsque la chute glycémique n'atteint pas la zone d'hypoglycémie, ce qui est le cas habituel dans le diabète franc. Par contre dans les réponses intermédiaires de type III, il semble que la contre-régulation soit inhibée par une action insulinienne prolongée due à une secrétion initialement modérée, mais progressivement croissante. Ce mode de réaction au tolbutamide des pancréas diabétiques à un stade précoce de la maladie ne serait pas sans analogie avec la réponse observée après glucose grâce aux dosages successifs de l'insuline plasmatique (BERSON et YALLOW).

CONCLUSIONS

I L'épreuve au tolbutamide intraveineux, avec contrôle glycémique prolongé sur trois heures, offre malgré ses quelques inconvénients matériels, des garanties de fidélité et de sensibilité supérieures à l'épreuve classique écourtée d'UNGER et MADISON.
Son interprétation doit tenir compte de trois critères : le degré de la chute glycémique à la 30ème minute, le temps d'apparition de la chute maxima, et le degré de la remontée glycémique à la 3ème heure, lorsque la chute maxima est apparue dans les délais normaux.
Les réponses peuvent-être divisées en trois groupes : normales, intermédiaires et diabétiques.

2 L'incidence des réponses anormales chez les sujets sélectionnés cliniquement comme non diabétiques, s'élève avec l'âge, chez les artériels, chez les obèses, au cours des insuffisances hépatiques chroniques, sous corticothérapie et au cours de l'hyperthyroïdie.

3 La fidélité de l'épreuve apparaît parfaite en présence d'états diabétiques légers ou infracliniques indiscutables. La réponse affecte dans ces derniers cas un aspect intermédiaire avec comme unique anomalie un défaut de contre-régulation.

4 La confrontation de l'épreuve au tolbutamide avec l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os montre une concordance dans les états diabétiques mais une discordance fréquente dans les autres cas. Cette discordance se fait toujours dans le sens d'une épreuve au tolbutamide normale correspondant à une EHP anormale, elle s'observe dans 40 % des cas, et tend à s'accroître d'autant plus que le risque diabétique ap-

précié cliniquement diminue. Il s'en dégage l'impression que l'ETIV est moins sensible mais plus fidèle que l'EHP.

5 L'épreuve présente un intérêt pratique dans l'appréciation anticipée de la sulfamido sensibilité thérapeutique chez le diabétique dans trois circonstances: le choix initial d'une médication antidiabétique, le relai de l'insuline par les sulfamides et le diagnostic d'une résistance secondaire réelle ou apparente. Cette appréciation doit reposer sur le degré de réduction glycémique à la 3ème heure supérieur ou inférieur à 25 %. Elle n'entraîne cependant qu'une présomption très utilisable mais non une certitude.

6 Cet ensemble de faits permet d'accorder une place de choix à cette épreuve dans l'exploration de la glycorégulation, d'une part en tant que méthode complémentaire de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os, d'autre part en tant qu'épreuve de sensibilité thérapeutique dans le diabète.

° 8 °

Vu le Président de Thèse :

M. H. BOUR

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1. BARROS-BARRETO H.P. et RECANT L.
   Tolbutamide studies in prediabetes.
   Am. N.Y. Ac. Sc. 82. 2. 560-69 1959.

2. BASTENIE P.A. BELLENS R. OOMS H.A. FRANCKSON J.R.M. et CONARD V.
   Mesure de la réserve d'insuline par l'épreuve intra-veineuse aïgue au Tolbutamide.
   Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 6. 1078. 1960.

3. BERKOWITZ D.
   Cancer du pancréas et test au Tolbutamide.
   Am. J. Med. Sc. 228-232. Fév. 1962.

4. CANESSA I. LOPEZ E. VALLENTE S. GARCIA DE LOS RIOS M. VALLEJOS J. et FERRER E.
   Investigations of the prediabetes status in obese comparing the glucose tolerance test and the glycemic curve after the administration of intravenous Tolbutamide.
   4ème Congrès Fed. Int. DIAB. 10-14 Juillet 1961.
   Editions Medecine et Hygiène. GENEVE. I.Vol.

5. COLWELL A.R. Jr. et METZ R.
   Secretion of an Insulin-like substance into the Pancreatic vein. A result of Tolbutamide administration.
   Diabetes. II.6. 504-08 1962.

6. DULIN W.E. et JOHNSTON R.L.
   Studies concerning the role of the liver in hypoglycemic response of animals to Tolbutamide.
   Ann. New-York Acad. Sc, 71. 177-191 1957.

7. ETIENNE M. LASFARGUES G. et LAPLANE R.
L'étape musculaire du métabolisme du glucose chez l'enfant obèse.
I. Tolérance au glucose et consommation musculaire du glucose chez l'enfant obèse.
Presse Med. 69. I587 I96I.

II. Facteurs influençant la consommation musculaire du glucose chez l'enfant obèse.
Presse Med. 69. I6I3 I96I.

8. FAJANS S.S. SCHNEIDER J.M. SCHFEINGART D.E. et CONN J.W.
The diagnostic value of sodium tolbutamide in hypoglycemic states.
J. Clin. Endoc. Med. 2I. 4. 37I-86 I96I.

9. FAJANS S.S. et CONN J.W.
Prediabetic conditions and early detection of diabetes.
4ème Congrès Fed. Int. Diab. IO-I4 Juillet I96I.
Editions Medecine et Hygiène. GENEVE. I vol.

IO. FRAWLEY Th. F. SHELLEY Th. F. RUNYAN J. Jr. MARGULIES E.J. et CINCOTTI J.J.
Further studies on the significant role of the tliver in sulfonylureas hypoglycemia.
Ann. New-York Acad. Sc. 82. 460-78. I959.

II. GONNARD P.
Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants.
Rev. Franç. Clin. Biol. 3. 5. 496-500 I958.

I2. GUINET P. TOURNIAIRE J. et LEVRAT R.
L'épreuve au Tolbutamide intraveineux.
Le Diabète. II I. 69. I963.

I3. HABICHT J.P. et CONSTAM G.R.
The intravenous Tolbutamide response test in the diagnosis of diabetes mellitus.
4ème Congrès Fed. Int. Diab. IO-I4 Juillet I96I.
Editions Medecine et Hygiène. GENEVE. I vol.

I4. HOUSSAY B.A. PENHOS J.C. URZOITI E. TEODOSIO N. AJELBAUM J. et BOWKETT J.
The role of insulin in the action of the hypoglycemic sulfonyl compounds.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 7I. I70. I957.

I5. JACKSON W.P.U. et KELLER Ph. D.
IV Tolbutamide and Plasma Insulin-like activity in probable " prediabetics ".
Diabetes II. I38. Supplement I962.

I6. JACOB G. REICHARD G. GOODMAN E.H. Jr. FRIEDMANN B. et WEINHOUSE S.
Action of Insulin and Tolbutamide on blood glucose entryand removal. Diabetes 7. 5. 358-64 I958.

17. JOSLIN E.P.
The treatment of diabetes mellitus.
Leo et Fedifer Editeurs. I vol. 10° edition. PHILADELPHIE 1959.

18. JUSTIN BESANCON L. PEQUIGNOT H. ETIENNE J.P. et CREMER C.
Test de tolérance au glucose et troubles glycorégulateurs chez les artériels.
Sem. Hop. Paris 36. 2356-59. 1960.

19. KALLAL Z.
L'épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'injection intraveineuse de sulfamides chez l'homme.
Thèse Paris. Dact. 50 p. 1961.

20. KAPLAN N.M.
Tolbutamide Tolerance Test in carbohydrate metabolisme evaluation.
Arch. Int. Med. 107. 2. 212-24. 1961.

21. LAZARUS S.S. et VOLK B.W.
Ultramicroscopic and histochemical studies on pancreatic beta cells stimulated by Tolbutamide.
Diabetes II. 2. Supplement 1962.

22. LEONARD J.R. LANDAN B.R. CRAIG J.W. MARTIN F.I.R. MILLER M. et BARRY F.M.
Site of action of Tolbutamide in the dog.
Metabolism. 10. 290-303 1961.

23. LOUBATIERES A.
Les arylsulfonamides hypoglycémiants et antidiabétiques. Etude expérimentale de leur mécanisme d'action.
Presse Med. 66. 51. 1175-78.. 1958.

Les arylsulfonamides hypoglycémiants et antidiabétiques. Etude de leur mécanisme d'action chez l'homme normal ou diabétique.
Presse Med. 66. 53 1229-32. 1958.

24. LOUBATIERES A.
Action antidiabétique des sulfamides hypoglycémiants.
Bull. Ac. Nat. Med. 147. 3et 4. 55-58 1963.

25. MADISON L.L. B. UNGER R.H. et KAPLAN N.
The relationship between the mecanism of action of the sulfonylureas and the secretion of insulin into the portal circulation.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 74. 548. 1959.

26. MORSE W.I. SIDOROV J.J. SOELDNER J.S. et DICKSON R.C.
Observations on Carbohydrate Metabolism in Obesity.
Metabolism. 9. 7. 666-680. 1960.

27. MOT J.C.
Diabète sucré des cirrhoses de l'adulte (en dehors de l'hémochromatose). Thèse Paris 1961.

28. NEWBURGH L.M. et CONN J.W.
A new interpretation of hyperglycemia in obese middle aged persons.
J.A.M.A. II2. 7-IO. I959.

29. PFEIFFER E.F.,PFEIFFER M. DITSCHNEIT H. et AHN C.S.
Clinical and experimental studies of insuline secretion following Tolbutamide and Metahexamide administration.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 82. 479-95. I959.

30. POTE W.W.H jr. et BROWN P.
Experience with intravenous tolbutamide test in individuals with a family history of diabetes.
4ème Congrès Fed. Int. Diab. IO-I4 Juillet I96I.
Editions Medecine et Hygiène. GENEVE. I vol.

3I. RABINOVICHT I.M.
Diabetes Mellitus.
Am. J. Digest. I6. 95-III. I949.

32. RAMBERT P.
Prédiabète et prévention du diabète.
4ème Congrès Fed. Int. Diab. IO-I4 Juillet I96I.
Editions Medecine et Hygiène. GENEVE. I vol. I9I-I96.

33. SELTZER M.S.
Comparative insulogenic potencies of glucose and sulfonylureas compounds.
Diabetes II. IO-II. Supplement I962.

34. SHELLEY F.F. FRAWLEY T.F. et MARGULIES E.J.
Studies on the mechanism of Tolbutamide hypoglycemia.
Metabolism. IO. 275-89. I96I.

35. UNGER R.H.
The standard oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes mellitus in subjects without fasting hyperglycemia.
Ann. Int. Med. 47. II38-53. I957.

36. UNGER R.H. et MADISON L.L.
Comparison of response to intravenously administered sodium Tolbutamide in mild diabetic and non diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 37. 627. I958.

37. UNGER R.H. MADISON L.L. et ADAIR R.M.
The significance of normal and abnormal oral glucose tolerance curves as determined by 5 to IO years follow up in 200 subjects.
Proceedings of the I9th AM. Diab. Assoc. Meeting. 4I. I959.

38. UNGER R.H. et MADISON L.L.
The IV Tolbutamide response test in the diagnosis of mild diabetes.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 74. 667-7I. I959.

39. ZAROWITZ H. et EIS B.
The role of a Tolbutamide test in detection of mild diabetic state. A preliminary report.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 74. 662-66. 1959.

40. ZIMMERMAN H.J. THOMAS L.J. et SCHERR E.H.
Fasting blood sugar in hepatic disease with reference to infrequency of hypoglycemia.
Arch. Int. Med. 91. 5. 577. 1953.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9(